Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.A. Hirsch

VERÄNDERUNGEN VON FAKTOR VIII UND X, ANTITHROMBIN III, PLASMINOGEN, α_1-ANTITRYPSIN UND α_2-MAKROGLOBULIN BEI UNTERSCHIEDLICHEN FORMEN DER THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE NACH VAGINALER HYSTEREKTOMIE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

OTTMAR HERFERT

aus Leonberg

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548903_0007

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.A. Hirsch

VERÄNDERUNGEN VON FAKTOR VIII UND X, ANTITHROMBIN III, PLASMINOGEN, α_1-ANTITRYPSIN UND α_2-MAKROGLOBULIN BEI UNTERSCHIEDLICHEN FORMEN DER THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE NACH VAGINALER HYSTEREKTOMIE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
OTTMAR HERFERT
aus Leonberg

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. K. Voigt
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. R. C. Briel
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Rahmer

---

gedruckt bei H.- J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Meiner Frau und

meinen Eltern

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. R. C. Briel meinen besonderen Dank aussprechen. Sein fachlicher Rat und seine freundliche Unterstützung waren mir eine große Hilfe.

Fräulein B. Dieter und Fräulein J. Leipold danke ich für ihre freundliche Hilfe und ihren Rat.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	7
2.	Physiologie der Blutgerinnung und Fibrinolyse	10
3.	Beschreibung der untersuchten Parameter und der Prophylaxearten	14
4.	Durchführung der Untersuchung und statistische Berechnungen	20
5.	Methodik	24
5.1.	Blutentnahme und Plasmagewinnung	24
5.2.	Bestimmung der untersuchten Parameter	
5.2.a	Faktor VIII	24
5.2.b	Faktor X	25
5.2.c	Antithrombin III, Plasminogen, α_1-Antitrypsin und α_2-Makroglobulin	26
6.	Ergebnisse	29
6.1.	Verhalten der untersuchten Parameter am Operationstag (Gruppe I), Vergleich mit nicht operierten Versuchspersonen (Gruppe II)	29
6.2.	Vergleich der untersuchten Parameter in den ersten sieben postoperativen Tagen (Gruppe III)	44
6.3.	Ergebnisse bei Patientinnen mit negativem und positivem Jod-Fibrinogen-Test (Gruppen IV und V)	52
7.	Diskussion und klinische Schlußfolgerungen	67
8.	Zusammenfassung	74
9.	Literaturangaben	76

1. Einleitung und Fragestellung

Bei allen größeren chirurgischen Eingriffen kommt es im intra- und postoperativen Verlauf zu erhöhter Thrombosegefährdung. Der Grund ist einerseits darin zu suchen, daß es dabei zur Einschwemmung von Gewebsthrombokinase kommt (81), zum anderen darin, daß die Patienten während und nach der Operation weitgehend immobil sind.

Damit sind zwei der drei von Virchow (84) im Jahre 1854 benannten Ursachen für die Entstehung einer Thrombose erfüllt, und zwar

1. die veränderte Blutzusammensetzung und
2. die veränderte Hämodynamik.

Der noch fehlende Faktor dieser noch heute gültigen Trias ist die präexistente und / oder durch die Operation bedingte Gefäßwandschädigung. Über Endotheldefekten kann es zur initialen Aggregation der Thrombozyten kommen und somit im weiteren Verlauf zur Entstehung eines Thrombus.

Die präexistente Endothelveränderung ist prädisponierend und wenig direkt beeinflußbar; die operationsbedingte Gefäßschädigung kann jedoch durch gewebeschonende Operationstechnik gering gehalten werden. Durch physikalische Maßnahmen und Frühmobilisierung kann die venöse Zirkulation in den unteren Extremitäten verbessert werden (9, 46).

Der postoperativen Hyperkoagulabilität und den Möglichkeiten ihrer Beeinflussung galt in den letzten Jahren das Hauptinteresse der wissenschaftlichen Untersuchungen (14, 83, 88). SCHANDER (71) konnte in einer Übersicht über Gerinnungsveränderungen bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen den Nachweis einer Labilität des Gleichgewichtes zwischen Gerinnung, der Fibrinolyse und ihrer Inhibitoren mit einer insgesamt erhöhten Gerinnungsneigung erbringen.

Allgemein ist von einer Thromboembolie-Prophylaxe zu fordern, daß sie "erfolgreich", einfach in der Anwendung, für Patient und Personal akzeptabel ist und außerdem wenig Komplikationen

und Kontraindikationen aufweist" (40).

Neben der Anwendung von Dikumarinen, Dextranen und Thrombozytenaggregationshemmern hat in den letzten Jahren die perioperative Thromboseembolieprophylaxe mit niedrig dosiertem, subcutan appliziertem Heparin (Low-dose Heparin = LDH), eine weite Verbreitung gefunden (5, 36, 67, 72, 77). In prospektiven randomisierten Studien wurde über die Effektivität von Low-dose Heparin bei der Prophylaxe postoperativer tiefer Beinvenenthrombosen und Embolien berichtet (42, 47, 55).

Bei gynäkologischen Operationen konnte damit eine Reduzierung der postoperativen Thrombosehäufigkeit von 14 - 29% auf 3 - 15% erreicht werden (72, 77).

Einigen Untersuchern gelang es jedoch bei besonders gefährdeten Patientengruppen (z.B. hüftchirurgische Eingriffe) nicht, mit einer Low-dose Heparin-Prophylaxe den Effektivitätsnachweis zu erbringen (74).

Andere Autoren berichten bei diesen Eingriffen über gute Erfahrungen durch den Zusatz von Dihydroergotamin (DHE) zu Heparin, wodurch sie die Thromboembolierate senken konnten (87).

Seitdem die Low-dose-Heparin-Prophylaxe immer häufiger zur Anwendung kommt, mehren sich in der Literatur Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen und Gefahren einer solchen Prophylaxe (Übersicht bei THOMAS (82)). Obwohl im allgemeinen eine Kontrolle der Blutgerinnung unter LDH-Prophylaxe nicht für erforderlich gehalten wird (13), warnen einige Autoren vor der generellen Anwendung ohne Überwachung der Blutgerinnung (15, 45). Andere weisen auf Blutungskomplikationen (56, 68), vermehrte Wundhämatome (64), Heparinunverträglichkeiten (82) und Thrombozytopenien (37) hin.

Ausgehend von dieser Problematik einer jeden medikamentösen Thromboembolieprophylaxe, einerseits eine ausreichende Antikoagulation zu erreichen und andererseits keine vermehrte Blutungsbereitschaft oder spezifische Nebeneffekte zu indizieren, erschien es von klinischem Interesse, neben der Überprüfung der Effektivität einer Low-dose-Heparin-Prophylaxe im Vergleich mit anderen Formen der Thromboembolieprophylaxe auch deren Beeinflussung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie wurden bei Patientinnen mit vaginaler Hysterektomie folgende Prophylaxearten verglichen:

1. Low-dose Heparin (LDH)
2. Low-dose Heparin + Dihydroergotamin (LDH/DHE)
3. Acenocoumarol

und folgende Parameter des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems bestimmt:

die Blutgerinnungsfaktoren VIII und X,
Antithrombin III, Plasminogen,
α_1-Antitrypsin und α_2-Makroglobulin.

Im einzelnen versuchte man folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie verhalten sich die untersuchten Parameter unter dem Einfluß der verabreichten Medikamente ?

2. Welche Unterschiede bestehen zwischen den einzelnen Prophylaxearten ?

3. Zeigen die Parameter unterschiedliche Verläufe bei Patientinnen mit positivem und negativem Jod-Fibrinogen-Test ?

2. Physiologie der Blutgerinnung und Fibrinolyse

Im folgenden soll ein Überblick über den komplexen Ablauf der Blutgerinnung und Fibrinolyse gegeben werden.

a) Blutgerinnung

1904 beschrieb MORAWITZ die sogenannte klassische Gerinnungstheorie:

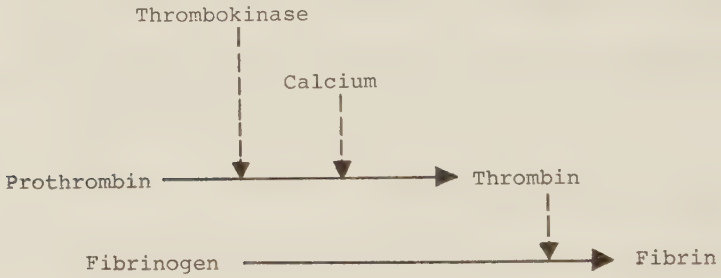

Abb. 1: Klassisches Schema der Blutgerinnung (38)

In den letzten Jahrzehnten gelang es, dieses Schema so zu verfeinern, daß man heute folgende Vorstellung vom Ablauf der Blutgerinnung und Fibrinolyse hat (Abb. 2):

Im Extrinsic System kommt es nach Gewebsverletzung zur Freisetzung zellulär vorhandener Gewebsphospholipoide, die mit den Gerinnungsfaktoren V, VII, X und den Calciumionen reagieren und den Prothrombinumwandlungsfaktor ("Prothrombinase") bilden.

Im Intrinsic System erfolgt der Anstoß zur Blutgerinnung durch den Kontakt des Blutes mit der geschädigten Gefäßinnenwand.

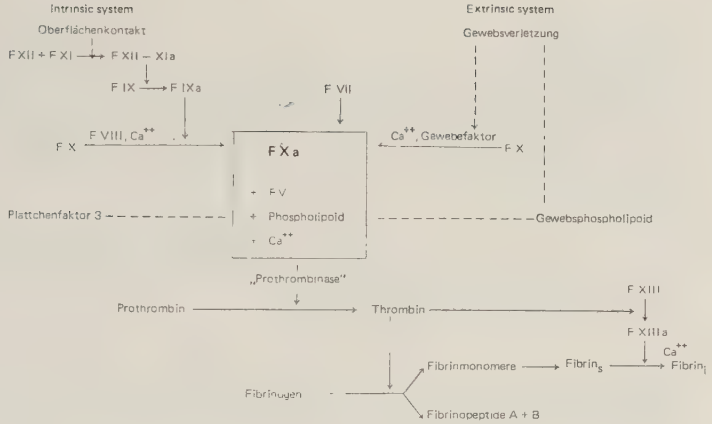

Abb. 2: Blutgerinnungsschema (34)

Im weiteren Verlauf kommt es unter Beteiligung von Calciumionen und Phospholipoiden zur Aktivierung der Faktoren XII, XI, IX, VIII und V und zur Bildung des Prothrombinumwandlungsfaktors, der einen Komplex aus den Faktoren V, Xa, den Calciumionen und Phospholipoiden darstellt.

Der Prothrombinumwandlungsfaktor überführt das in der Leber mit Hilfe von Vitamin K gebildete Prothrombin in das Thrombin.

Unter Einwirkung von Thrombin wird Fibrinogen zu Fibrin durch Abspaltung einer Oligopeptidgruppe und Polymerisation der verbleibenden Polipeptidketten umgewandelt. Dieses noch harnstofflösliche Fibringerinnsel wird durch den aktivierten Faktor XIII und durch Calciumionen zu einem harnstoffunlöslichen Fibrinnetz stabilisiert.

In der sogenannten Nachphase kommt es zur Retraktion des Blutkuchens, d.h. zu einer konzentrischen Schrumpfung des Gerinnsels mit Serumauspressung.

b) Fibrinolyse

Zur Aufrechterhaltung des hämostaseologischen Gleichgewichtes verfügt der Organismus über ein der Blutgerinnung analoges System zur Auflösung von Fibrinniederschlägen.

Ähnlich wie bei der Koagulation entsteht aus dem inaktiven Proferment Plasminogen mit Hilfe von Aktivatoren das aktive Ferment Plasmin.

Diese Aktivatoren, auch Kinasen genannt, sind entweder gewebsständig (Gewebsaktivatoren) oder treten endogen im Blut als Blutaktivatoren auf (siehe folgendes Schema). Sie kommen in den verschiedenen Geweben in unterschiedlich hoher Konzentration vor, eine besonders hohe Aktivität zeigen sie u.a. in der Vagina (32).

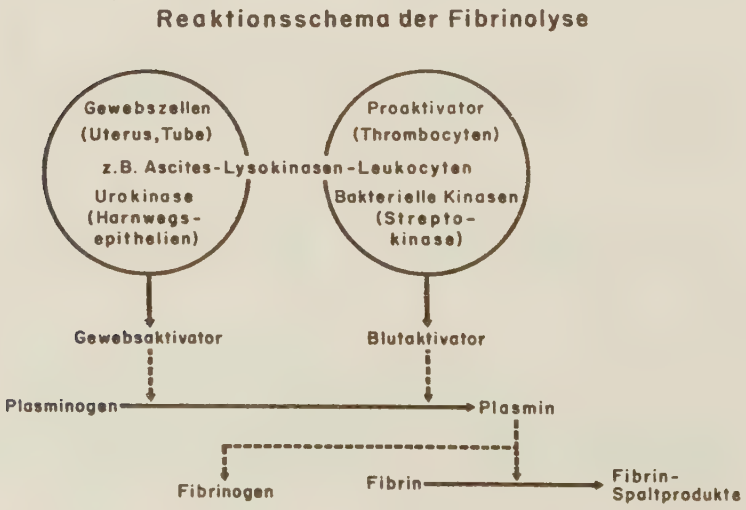

Abb. 3: Reaktionsschema der Fibrinolyse (73)

c) Inhibitoren

Inhibitoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse sollen eine überschießende Reaktion verhindern und somit zum dynamischen Gleichgewicht beider Systeme beitragen.

Die physiologischen Inhibitoren der Blutgerinnung werden als Antithrombine bezeichnet. Man kennt vier verschiedene Arten:

- Antithrombin I ist das Fibrin selbst; es lagert Thrombin absorptiv an und bildet somit eine Begrenzung der Gerinnungsaktivität.
- Antithrombin II; neuere Forschungen zeigten, daß dieses identisch ist mit dem Antithrombin III.
- Antithrombin III ist ein Progressiv-Antithrombin, d.h. es inaktiviert das Thrombin nur langsam. Bei Anwesenheit von Heparin übernimmt es die Funktion des Heparin-Cofaktors, was zur sofortigen Hemmung des Thrombins führt (Sofort-Antithrombin).
- Antithrombin IV; Es handelt sich hierbei um Spaltprodukte, die bei der Fibrino- bzw. Fibrinogenolyse entstehen. Sie blockieren die Fibrinpolymerisation.

Da die physiologischen Inhibitoren der Fibrinolyse sich vorwiegend gegen das Plasmin richten, werden sie Antiplasmine genannt. Es sind dies der Progressiv-Inhibitor α_1-Antitrypsin und das Sofort-Antiplasmin α_2-Makroglobulin. Darüber hinaus wird die Plasminaktivität durch einen unspezifischen Kallikrein-Inaktivator inhibiert (57).

Einige dieser Faktoren üben eine Doppelfunktion aus. So können das Antithrombin III und das α_2-Makroglobulin sowohl als Antithrombine als auch als Antiplasmine wirken 10).

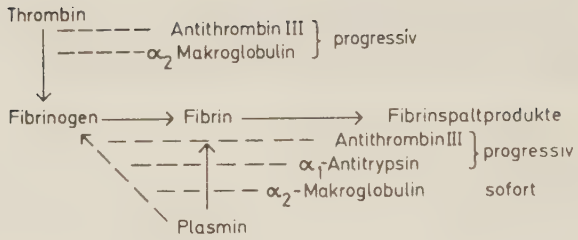

Abb. 4: Schema über die Wirkung von α_1-Antitrypsin, Antithrombin III und α_2-Makroglobulin auf Fibrinolyse und Blutgerinnung (21)

3. Beschreibung der untersuchten Parameter und der Prophylaxearten

Faktor VIII: (Antihämophiles Globulin)
Elektrophoretisch handelt es sich um ein ß-Globulin; das Molekulargewicht wird mit 180 000 angenommen (85). Er trägt zur Bildung des Prothrombinaktivators im Intrinsicsystem bei. Er ist sehr labil, seine Halbwertszeit beträgt 7 - 18 Stunden (34). Der Bildungsort ist das RES (34)

Faktor X: (Stuart-Prower-Faktor)
Es handelt sich hierbei um ein α-Globulin, dessen Halbwertszeit 30 - 34 Stunden (34) beträgt. Im Gegensatz zum Faktor VIII ist es ein sehr stabiler Faktor, der bis 56°C hitzebeständig ist (33). Er wird (wie einige andere Gerinnungsfaktoren) in der Leber gebildet.

Der Faktor X ist ein wichtiges Glied in der Gerinnungskaskade. Er stellt als Bestandteil des Prothrombin-Umwandlungsfaktors die Verbindung zwischen dem extrinsic System und dem

intrinsic System dar und ist in seiner aktiven Form an der Umwandlung des Prothrombins in Thrombin beteiligt. Faktor Xa aktiviert außerdem den fibrinstabilisierenden Faktor und provoziert die Aggregation der Thrombozyten.

Antithrombin III (AT III)

Es handelt sich elektrophoretisch um ein α_2-Globulin (6). AT III hat ein Molekulargewicht von 65 000; der Normalbereich im Plasma liegt zwischen 17 und 30 mg/100 ml.

Das AT III dient zur Hemmung von lokal oder systemisch im Kreislauf aktiviertem Thrombin. Es reagiert mit Thrombin zu einem Antithrombin-Thrombin-Komplex, der biologisch unwirksam ist. Dieser Vorgang läuft in Anwesenheit von Heparin sofort ab, wogegen ohne Heparin diese Reaktion Minuten braucht (80, 86). AT III ist identisch mit dem Inhibitor des aktivierten Faktors X (Xa) (92) und dem Heparin-Cofaktor (24). 1962 haben SEEGERS und MARCINIAK (79) gezeigt, daß AT III auch die Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa verhindert.

Plasminogen

Es ist ein ß-Globulin mit einem Molekulargewicht von 81 000; der Normalbereich erstreckt sich von 6 bis 25 mg/100 ml(6).

Plasminogen ist ein Proenzym, das durch einen Proaktivator zu dem fibrinolytischen Enzym Plasmin aktiviert wird. Man findet es außer im Plasma auch im Gewebe und in manchen Sekreten, z.B. im Graaf'schen Follikel, im Cervixschleim, im Spermaplasma und in Placentaextrakten (45).

Alpha-1-Antitrypsin (α_1-AT)

α_1-AT ist ein Glykoprotein und gehört zur Gruppe der "Akutphase"-Reaktanten (39). Es hat ein Molekulargewicht von 54 000. Der Normalbereich liegt zwischen 200 und 400 mg/100 ml (6). In der Spätphase der Schwangerschaft

und bei Benutzung von oralen Kontrazeptiva ist eine Erhöhung des α_1-AT um 30 bis 50% feststellbar, da Östrogene die Synthese von α_1-AT stimulieren (39).

Es stellt keinen sepzifischen Inhibitor dar, sondern es bindet außer Trypsin auch Plasmin, Thrombin und Elastase; es inaktiviert Plasmin irreversibel (30). Von FAGERHOL und BRAEND (20) erhielt es einen treffenderen Namen: Protease-Inhibitor (Pi). Es soll Proteasen leukozytären Ursprungs, die einen zerstörenden Einfluß auf das Lungenparenchym haben, hemmen (6).

Alpha-2-Makroglobulin (α_2-MG)

Es ist ein α_2-Globulin; das Molekulargewicht beträgt 820 000. Die Normalbereiche liegen beim Mann zwischen 150 und 350 mg/100 ml und bei der Frau zwischen 175 und 420 mg/100 ml (6). Bei einigen Tumorerkrankungen, bei Diabetes und bei lipoider Nephrose kann es zu Konzentrationserhöhungen kommen (6).

Das α_2-MG hemmt die proteolytische Aktivität des Plasmins irreversibel (34); darüber hinaus hat es auch die Eigenschaften eines progressiven Antithrombins. Laut HEIMBURGER (28) ist die Inhibitorkapazität von α_2-MG für die Plasminhemmung von besonderer Bedeutung: sie reicht unter normalen Bedingungen allein zur Inaktivierung jenes Plasmins aus, welches maximal im Blut entstehen kann.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende drei Prophylaxearten verglichen:

1. Calciumheparinat

Das Heparin allein ist als Antithrombin unwirksam, es braucht einen Cofaktor um seine Wirkung zu entfalten. Dieser Cofaktor ist mit dem Antithrombin III identisch (2) (siehe auch Seite 13/15).

Die Wirkung kleiner Heparindosen , also die Wirkung von Low-dose Heparin, kann theoretisch folgendermaßen erklärt werden:

> Die Affinität des Antithrombins III zum Faktor Xa ist größer als zum Thrombin, und in der Gerinnungskaskade wird der Faktor Xa vor dem Thrombin gebildet; das heißt, daß man weniger Xa-Moleküle als Thrombinmoleküle inaktivieren muß, um dieselbe Hemmung der Gesamtgerinnung zu erreichen (18).

Darüber hinaus erhöht Heparin die elektrische Abstoßung zwischen Blutzellen und Gefäßwand (Zeta-Potential), was sich offenbar besonders bei alten Menschen günstig auf den Kreislauf auswirkt (54).

Durch den von CONN et al. (11) nachgewiesenen Aldosteronsynthese-Hemmeffekt der Heparinoide kann Heparin auch die Ödemausschwemmung durch eine Verminderung des Aldosterons fördern.

2. Kombination von Low-dose Heparin + Dihydroergotamin (LDH/DHE)

DHE übt über adrenergische Rezeptoren eine konstriktorische Wirkung auf die Kapazitätsgefäße aus, wodurch über eine Tonisierung der Venen eine Verbesserung des venösen Rückflusses erreicht wird.

KOPPENHAGEN u.a. (48) konnte mittels eines Experimentes in der Flugzentrifuge nachweisen, daß der mit zunehmender Beschleunigung auftretenden Kaudalisierung

der Perfusion im pulmonal-arteriellen und großen Kreislauf mit einer "medikamentösen Extremitätenmanschette" mit 0,5 mg DHE entgegengewirkt werden kann.

Als Grundlage für die Kombinationstherapie von Low-dose Heparin mit Dihydroergotamin dient ihr antithrombotischer Synergismus. Es besteht eine Wechselwirkung zwischen dem Gerinnungssystem und der venösen Hämodynamik. Das niedrig dosierte Heparin soll die überhöhte Gerinnungsneigung reduzieren - der Wirkmechanismus wurde bereits geschildert -, das DHE soll die venöse Stauung beseitigen.

3. Acenocoumarol=4-Hydroxycumarin

Der Wirkungsmechanismus der Cumarinderivate beruht auf dem Antagonismus zu Vitamin K. Dies erklärt sich aus der Ähnlichkeit ihrer chemischen Strukturen.

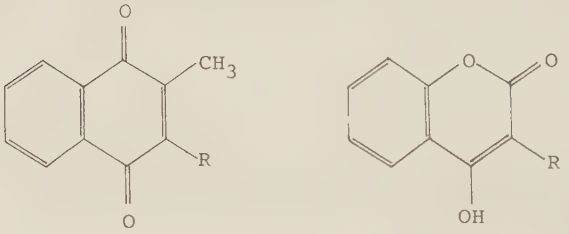

Abb. 5: Links: Grundgerüst der K-Vitamine
Rechts: Grundgerüst der Kumarine

Vitamin K ist für die Synthese der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X verantwortlich; der Syntheseort ist die Leber.

Über die Wirkungsweise des Vitamin K bei der Synthese der Gerinnungsfaktoren besteht noch keine endgültige Klarheit. Im Laufe der letzten Jahre konnte sich jedoch die These durchsetzen, daß eine inaktive Proteinvorstufe gebildet wird, die dann in Gegenwart des Vitamins in die gerinnungsaktive Form umgewandelt werden kann (4).

Somit kann gesagt werden, daß Cumarine die Umwandlung eines inaktiven Vitamin-K-Metaboliten in seine aktive Form blockieren. Bei oraler Gabe tritt die Wirkung nach 36 - 90 Stunden ein und hält nach dem Absetzen 5 - 8 Tage an (76).

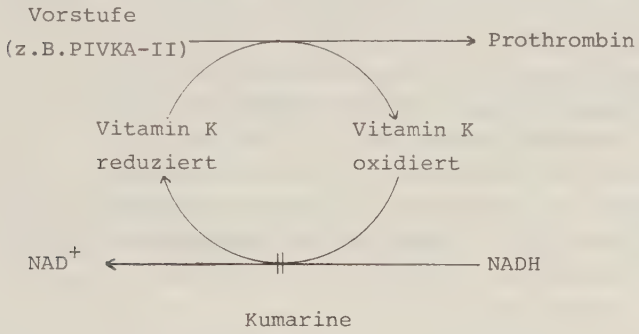

Abb. 6: Schematische Darstellung der Wechselwirkung von Vitamin-K-Metabolismus und den Antikoagulantien (53).

Vitamin K wandelt PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonists (31)) in den aktiven Gerinnungsfaktor um, wobei es selbst zu einer inaktiven Verbindung oxidiert wird. Vitamin K wird durch ein reduziertes NADH-System regeneriert. Dieser Schritt kann durch Kumarine kompetitiv gehemmt werden (53).

4. Durchführung der Untersuchungen und statistischen Berechnungen

Die Untersuchungen wurden bei insgesamt 94 Patientinnen durchgeführt, die sich wegen benignen Veränderungen einer vaginalen Hysterektomie mit vorderer und hinterer Plastik unterzogen. Sie wurden nach einer Randomisierungsliste den folgenden Prophylaxearten zugeordnet:

1) Low-dose Heparin = LDH (Calciparin^{R}):
Pro Injektion wurden 5000 IE subcutan in Oberbauch oder Oberarm appliziert.
Die Initialgabe erfolgte 2 Stunden vor dem Operationsbeginn, die zweite Gabe am Abend des Operationstages. Danach wurden die subcutanen Injektionen im Abstand von jeweils 12 Stunden bis zum 7. postoperativen Tag durchgeführt.

2) Heparin + Dihydroergotamin = LDH/DHE (Heparin-Dihydergot^{R}):
Die Dosis, die pro Injektion verabreicht wurde, betrug 5000 IE Heparin und 0,5 mg DHE, es galt das gleiche Zeitschema.

3) Acenocoumarol = 4-Hydroxycumarin (Sintrom^{R})
Diese Prophylaxe wurde 30 - 36 Stunden nach der Operation begonnen und bis zum 8. Tag durchgeführt, die Dosierung richtete sich nach dem zwischen 20 und 30% eingestellten Quickwert.

Folgende Einzelgruppen wurden gebildet:

Gruppe I: Um ein Tagesprofil von den untersuchten Parametern zu bekommen, wurde bei 16 Patientinnen - je 5 mit LDH- bzw. LDH/DHE-Prophylaxe und 6 ohne präoperative Prophylaxe - am Operationstag in 3-stündigen Abständen Blut entnommen. Die erste Blutabnahme erfolgte

unmittelbar vor der präoperativen Injektion von LDH bzw. LDH/DHE bzw. 2 Stunden präoperativ bei den Patientinnen ohne präoperative Prophylaxe. Die zweite, intraoperative Blutabnahmé erfolgte nach 3 Stunden, frühestens jedoch nach Absetzen des Uterus.

Gruppe II: Diese Gruppe besteht aus 13 offensichtlich gesunden Versuchspersonen ohne Operation, bei denen ebenfalls nach Injektion von LDH bzw. LDH/DHE ein 3-Stunden-Tagesprofil durchgeführt wurde. Jede Versuchsperson erhielt im Abstand von 48 Stunden die beiden Injektionen und war somit ihre eigene Kontrolle.

Gruppe III: Diese Gruppe umfaßt insgesamt 33 Patientinnen, davon standen 17 unter LDH- und 16 unter LDH/DHE-Prophylaxe. Die präoperative Blutabnahme erfolgte am Tag vor der Operation. Die erste Blutabnahme postoperativ erfolgte 2 - 4 Stunden nach der Operation, danach bis zum 7. postoperativen Tag jeweils vor der nächsten Injektion von LDH bzw. LDH/DHE.

Die Patientinnen der Gruppen IV und V entstammen einer Gruppe von 288 hysterektomierten Patientinnen, bei denen in einer prospektiven randomisierten Studie die Effektivität der drei Prophylaxearten (LDH, LDH/DHE und Acenocoumarol) mit dem Jod-Fibrinogen-Uptake-Test untersucht wurde (51). Die Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe wurden als eine Gruppe zusammengefaßt und mit der Acenocoumarolgruppe verglichen.

Gruppe IV: Hierbei handelt es sich um insgesamt 34 Patientinnen, bei denen der Radiofibrinogen-Uptake-Test negativ ausfiel. 23 Patientinnen standen unter der LDH- bzw. der LDH/DHE-Prophylaxe, 11 Patientinnen unter Acenocoumarol. Die Blutabnahme erfolgte, am Tag vor der Operation beginnend, täglich bis zum 7. postoperativen Tag.

Gruppe V: In dieser Gruppe sind Patientinnen zusammengefaßt, bei denen der Radiofibrinogen-Uptake-Test positiv war. Das Zeitschema der Blutabnahme ist identisch mit den Abnahmen der Gruppe IV.

Die berücksichtigten Risikofaktoren - Alter, Varicosis, Übergewicht, frühere Thrombosen, Herzinsuffizienz, Blutgruppe A, Zigarettenkonsum pro Tag, Dauer der präoperativen Immobilisation und intraoperativer Blutverlust - waren in den verschiedenen Teilgruppen bezüglich ihrer Häufigkeit bzw. Mittelwerte und Standardabweichung nicht signifikant different. Die Teilgruppen sind somit als homogen anzusehen; auf eine detaillierte Aufstellung wird verzichtet.

Statistische Berechnungen

Die statistische Auswertung der Daten wurde in Zusammenarbeit mit dem Biometrischen Institut und dem Institut für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführt.

Der Test von Scheffé (69) zur multivariaten Varianzanalyse kam zur Anwendung. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$) gewählt.

5. Methodik

5.1. Blutentnahme und Plasmagewinnung

Die Abnahme des Blutes wurde mit der sogenannten "Zwei Spritzentechnik" durchgeführt.

Nach Stauung des Oberarmes mit einem Staudruck zwischen 20 - 40 mmHg erfolgte die Punktion einer großen Vene, meist der Kubitalvene. Die Punktion erfolgte direkt, d.h. ohne Suchen mit der Nadel, um eine Mobilisierung von Gewebsthrombokinase zu verhindern.

Die ersten 2 ml wurden verworfen. Dann erfolgte die Abnahme von Na-Citratblut im Verhältnis 1 : 10. Man achtete besonders darauf, daß Schaumbildung unterblieb und daß das Blut sofort vorsichtig mit der Citratlösung durchgemischt wurde.

Das Blut wurde anschließend in einer Kühlzentrifuge bei +4°C 20 Minuten bei 3000g abzentrifugiert und die Plasmaproben in kleinen Portionen bis zur Verarbeitung bei -40°C tiefgefroren.

Zur Untersuchung aller 6 Parameter wurde nur eine einzige eingefrorene Plasmaportion verwendet. Das Plasma wurde bei 37°C aufgetaut. Sofort nach dem Auftauen wurde mit den nachstehend beschriebenen Versuchsvorbereitungen bzw. -durchführungen begonnen.

5.2. Bestimmung der untersuchten Parameter

5.2.a Faktor VIII

- Reagenzien:

  1. DADE lyophilisiertes Hämophilie A-Plasma, aufzulösen in 1 ml destilliertem Wasser.
  2. DADE aktiviertes Cephaloplastin, eine Phospholipidsuspension.

3. DADE Calciumchlorid 0,02 M

4. DADE Owren's Veronalpuffer (pH 7,35).

- Durchführung
  Das Plasma wird im Verhältnis 1 : 5 mit Veronalpuffer verdünnt und dieser Ansatz innerhalb von zwei Stunden verarbeitet.

  In ein vorgewärmtes Glasröhrchen werden 0,1 ml DADE Hämophilie A-Plasma, 0,1 ml verdünntes Patientenplasma und 0,1 ml DADE aktiviertes Cephaloplastin gegeben und genau 2 Minuten bei 37°C inkubiert.

  Dann wird 0,1 ml auf 37°C vorgewärmte 0,02 M Calciumchloridlösung zugegeben und gleichzeitig mit der Zeitmessung begonnen. Als Endpunkt gilt das erste Auftreten des Fibrinnetzes. Es wurde nach der Kippmethode gearbeitet.

  Grundsätzlich werden pro Ansatz zwei Bestimmungen durchgeführt. Liegen die beiden Werte zu weit auseinander (> 2 Sekunden), so ist eine 3. Bestimmung notwendig.

  Der dem Mittelwert entsprechende Faktor VIII-Gehalt des Patientenplasmas wird von der Eichkurve abgelesen.
  Der für die Eichkurve notwendige Plasmapool enthielt Plasmaproben von 10 - 15 offensichtlich gesunden Frauen mittleren Alters.

5.2.b Faktor X

- Reagenzien:

  1. lyophilisiertes Faktor-X-Mangelplasma (Behringwerke); aufzulösen in 1 ml sterilem, calciumfreien destilliertem Wasser.

2. Schlangengift - Thromboplastin (Behringwerke); aufzulösen in 1 ml sterilem, calciumfreien destilliertem Wasser. Es handelt sich hierbei um ein lyophil getrocknetes Enzymgemisch aus Gift der Russel-Viper mit Zusatz von Phospholipoiden, Saccharose, Lactose, Natriumdiäthlybarbiturat und Natriumacetat.
3. 0,05 molare Diäthlybarbiturat-Acetat-Pufferlösung pH 7,6 (Behringwerke).
4. 0,025 molare Calciumchlorid-Lösung (Behringwerke).

- Durchführung:

Das Patientenplasma wird im Verhältnis 1 : 20 mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung verdünnt und der Ansatz innerhalb von drei Stunden verarbeitet.

Ein auf 37°C vorgewärmtes Glasröhrchen wird mit je 0,1 ml Faktor-X-Mangelplasma-Lösung, Patientenplasma (1 : 20 verdünnt) und Schlangengift-Thromboplastin beschickt. Nach einer Inkubationszeit von exakt 30 Sekunden wird 0,1 ml der vorgewärmten (37°C) Calciumchlorid-Lösung zugegeben und die Gerinnungszeit entsprechend der vorgenannten Methodik bestimmt.

Es werden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt. Liegen die beiden Werte um mehr als zwei Sekunden auseinander, wird eine dritte Bestimmung notwendig.

Der dem Mittelwert entsprechende Faktor-X-Gehalt wird von der Eichkurve abgelesen.

5.2.c Antithrombin III, Plasminogen, α_1-Antitrypsin und α_2-Makroglobulin

Die Bestimmungen erfolgten nach dem Prinzip der radialen Immundiffusion nach MANCINI mit M-Partigen-Immundiffusionsplatten (Behringwerke) (Abb. 7 und 8). Sie enthalten in einer gebrauchsfertigen Agargelschicht monospezifisches Antiserum gegen das jeweilige Plasmaprotein.

Um die Qualität der Platte und die Richtigkeit der Testdurchführung prüfen zu können, wurde mit einem Kontroll-Plasma für Partigen^{R} die Richtigkeitskontrollprobe durchgeführt. Das Erstellen von Bezugskurven war dann nötig, wenn die für das Kontroll-Plasma ermittelten Werte außerhalb des in der jeweiligen Packungsbeilage angegebenen Vertrauensbereiches lag. Hierzu wurden standardisierte Lösungen von Proteinlösungen verwendet.

- Durchführung:

Die Plasmaproben werden mit isotoner Kochsalzlösung verdünnt, und zwar für die α_1-Antitrypsin-Bestimmung im Verhältnis 1 : 10, für die übrigen drei Proteine im Verhältnis 1 : 2.

Der Inhalt einer Flasche Kontroll-Plasma wird in 0,5 ml destilliertem Wasser gelöst. Hiervon werden die gleichen Verdünnungsstufen angesetzt wie sie für die zu untersuchenden Patientenproben notwendig sind.

Von den Protein-Lösungen werden drei Verdünnungen - 1 : 3, 1 : 6, 1 : 12 für α_1-Antitrypsin und 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4 für die übrigen Proteine - hergestellt.

Mit einer Hamilton-Mikroliterspritze werden jeweils 5 µl des Kontroll-Plasmas, der Protein-Lösungen und der Plasmaproben in die entsprechenden Auftragsstellen einpipettiert. Nach dem Beimpfen der Platte werden sie 48 - 72 Stunden bei Raumtemperatur verschlossen stehen gelassen.

Der Durchmesser der Präzipitatringe wird mittels eines Meßprojektors auf 0,1 mm genau abgelesen.
Liegt der Wert für das Kontroll-Plasma innerhalb des vorgeschriebenen Vertrauensbereichs, so kann auf die Erstellung einer Bezugskurve verzichtet werden. Die Werte für die Plasmaproben werden nun über die erhaltenen

Präzipitatdurchmesser aus der von den Behringwerken erstellten Tabelle abgelesen und mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert.

Die Bezugskurve wird mit den erhaltenen Präzipitatwerten der Standard-Verdünnungen (1:3, 1:6, 1:12 bzw. 1:1, 1:2, 1:4) aufgestellt. Man trägt die quadrierten Ringdurchmesser auf linearem Millimeterpapier als Funktion der Konzentration auf. Die Konzentration des jeweiligen Plasmaproteins kann nun - unter Berücksichtigung der Verdünnungsstufe - unmittelbar aus der Eichkurve abgelesen werden.

Für Plasminogen muß obligatorisch eine Bezugskurve erstellt werden, da die Behringwerke keine Bezugswerte liefern.

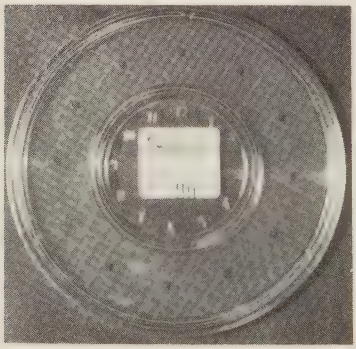

Abb. 7: Immundiffusionsplatte vor dem Beimpfen mit Plasma

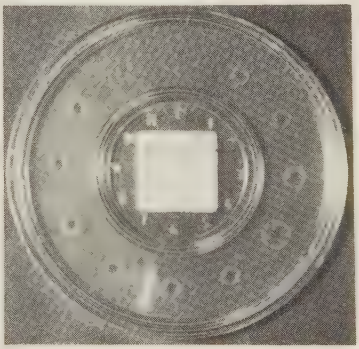

Abb. 8: Beimpfte Immundiffusionsplatte nach Erreichen der Diffusionsendpunkte

6. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden für die Einzelkollektive (siehe Seite 20 ff) getrennt aufgeführt. Das Verhalten jedes einzelnen Parameters wird folgendermaßen dargestellt:

a) als eine Verlaufskurve (Abbildung)
Hier sind der Übersicht wegen nur die Mittelwerte grafisch dargestellt, zusätzlich der Normbereich als physiologische Schwankungsbreite.

b) als Tabelle
Hier sind neben den Mittelwerten ($\bar{x}$) mit Standardabweichung (s) auch die statistischen Vergleiche innerhalb jeder Gruppe gegenüber dem Ausgangswert und zwischen den einzelnen Gruppen zu gleichen Zeitpunkten der Blutabnahme enthalten. Die Zahl der Einzelbestimmungen (n) ist für jeden untersuchten Parameter gesondert angegeben.

6.1. Verhalten der untersuchten Parameter am Operationstag (Gruppe I), Vergleich mit nicht operierten Versuchspersonen (Gruppe II).

Faktor VIII (Vergl. Abb. 9/10 und Tab. 1/2)

Am Operationstag ist bei allen drei Prophylaxearten bereits ein intraoperativ einsetzender und anhaltender starker Anstieg über den Normbereich festzustellen, der nach 6 Stunden statistisch signifikant ist. Bei der LDH/DHE-Gruppe bleibt der Anstieg bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant; bei der LDH-Gruppe sinkt die Aktivität nach 9 Stunden, bei der Gruppe ohne Prophylaxe nach 12 Stunden wieder ab und ist gegenüber den Ausgangswerten nicht mehr statistisch signifikant different.

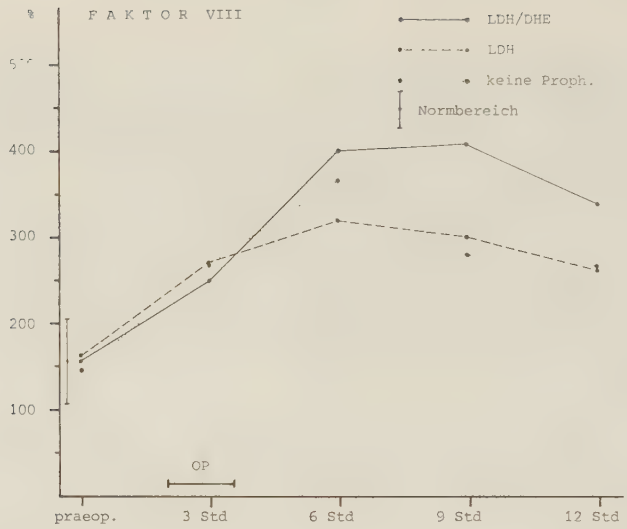

Abb. 9 Verlauf des Faktors VIII bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Tab. 1)

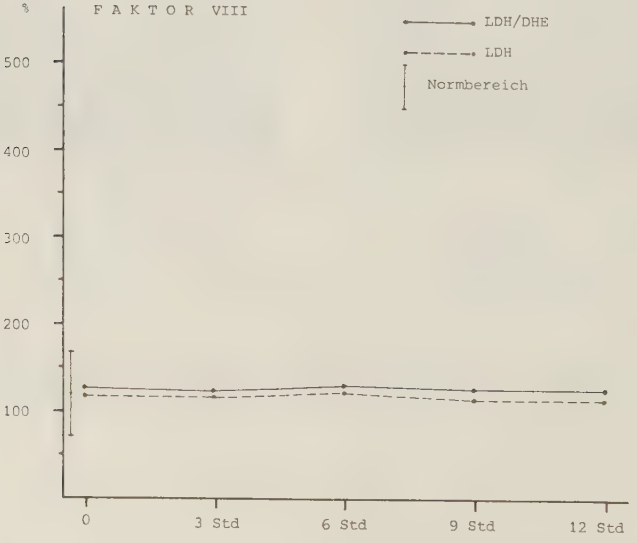

Abb. 10 Verlauf des Faktors VIII bei nicht operierten Versuchspersonen nach Injektion von LDH bzw. LDH/DHE (vgl. Tab. 2)

Tab. 1 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Faktor VIII bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Abb. 9) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Faktor VIII(%)		präop	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
keine Prophyl.	n	6				
	$\bar{x}$	145	270	368	282	267
	s	52	98	93	84	30
	Int.Vergleich gegen 1		-	*	*	-
LDH	n	5				
	$\bar{x}$	164	273	320	302	261
	s	29	123	43	74	84
	Int.Vergleich gegen 1		-	*	-	-
LDH/DHE	n	5				
	$\bar{x}$	153	252	400	408	338
	s	60	135	58	88	121
	Int.Vergleich gegen 1		-	*	*	*
Vgl. LDH / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl. LDH/DHE / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl.LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

Tab. 2 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Faktor VIII bei nicht operierten Versuchspersonen (vgl. Abb. 10) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Faktor VIII(%)		0	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
LDH	n	13				
	$\bar{x}$	118	115	120	113	114
	s	40	45	36	44	37
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH/DHE	n	13				
	$\bar{x}$	126	123	128	124	125
	s	57	55	58	65	58
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
Vgl.LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

Beim Vergleich der Prophylaxe-Gruppen untereinander lassen sich keine statistisch zu sichernden Unterschiede feststellen.

Bei den Versuchspersonen bleibt die Aktivität des Faktors VIII im gesamten Beobachtungszeitraum konstant und differiert weder innerhalb noch zwischen den Prophylaxearten.

Faktor X (Vergl. Abb. 11/12 und Tab. 3/4)

Die Aktivität des Faktors X zeigt sowohl am Operationstag als auch im Tagesprofil bei den nicht operierten Versuchspersonen nahezu gleichbleibende Verläufe. Zwischen den Patienten mit LDH-, LDH/DHE- und ohne Prophylaxe bestehen im gesamten Beobachtungszeitraum keine Unterschiede.

Antithrombin III (Vergl. Abb. 13/14 und Tab. 5/6)

Bei den operierten Patientinnen zeigt der Spiegel bei allen drei Gruppen intraoperativ eine ansteigende Tendenz und erreicht in der LDH-Gruppe bei der 9- und 12-Stunden Abnahme gegenüber dem Ausgangswert signifikant höhere Werte. In der LDH/DHE-Gruppe und in der Gruppe ohne Prophylaxe finden sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert.

Auch bei den nicht operierten Versuchspersonen steigt der Spiegel des Antithrombin III leicht an und erreicht bei der 6-Stunden Abnahme bei beiden Prophylaxearten einen signifikant erhöhten Wert. Danach sinkt der Spiegel wieder leicht ab, verbleibt aber bei der LDH-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht.

Zwischen den einzelnen Gruppen fanden sich sowohl am Operationstag als auch im Tagesprofil der Versuchspersonen keine statistisch zu sichernden Unterschiede.

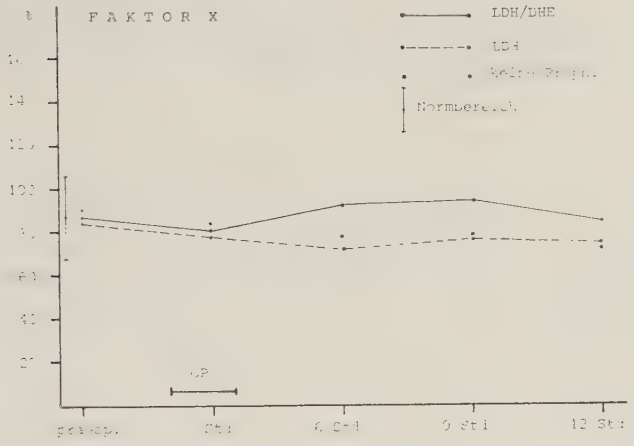

Abb. 11 Verlauf des Faktors X bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Tab. 3)

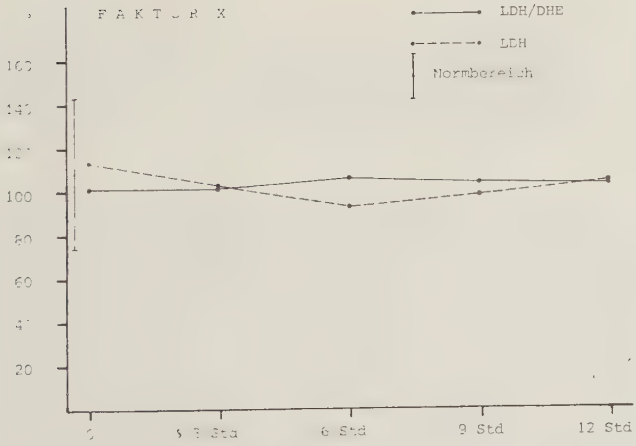

Abb. 12 Verlauf des Faktors X bei nicht operierten Versuchspersonen nach Injektion von LDH bzw. LDH/DHE (vgl. Tab. 4)

Tab. 3 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Faktor X bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Abb. 11) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Faktor X (%)		präop	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
keine Proph.	n	6				
	$\bar{x}$	90	84	80	79	76
	s	19	24	25	27	20
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH	n	5				
	$\bar{x}$	84	79	75	77	77
	s	14	9	15	14	17
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH/DHE	n	5				
	$\bar{x}$	87	81	91	94	86
	s	24	17	24	28	19
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
Vgl. LDH / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl. LDH/DHE / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl.LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

Tab. 4 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Faktor X bei nicht operierten Versuchspersonen (vgl. Abb. 12) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Faktor X (%)		0	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
LDH	n	13				
	$\bar{x}$	114	102	94	99	106
	s	37	29	34	29	34
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH/DHE	n	13				
	$\bar{x}$	102	101	106	106	104
	s	31	32	29	31	31
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
Vgl.LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

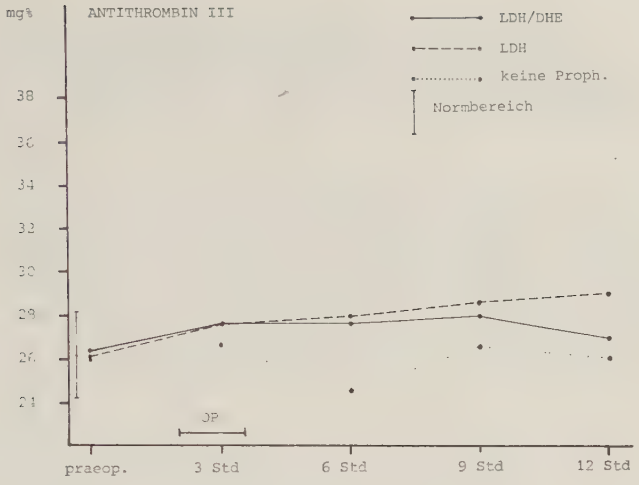

Abb. 13 Verlauf der Antithrombin III-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Tab. 5)

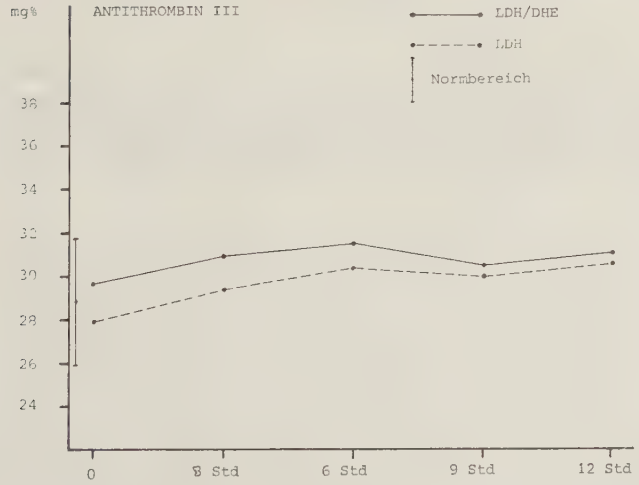

Abb. 14 Verlauf der Antithrombin III-Konzentration bei nicht operierten Versuchspersonen nach Injektion von LDH bzw. LDH/DHE (vgl. Tab. 6)

Tab. 5 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Antithrombin III-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Abb. 13) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

AT III (mg%)		präop	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
keine Prophl.	n	6				
	$\bar{x}$	26,5	26,7	24,1	26,5	25,[illegible]
	s	2,5	2,9	2,5	2,2	1,7
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH	n	5				
	$\bar{x}$	26,2	27,6	28,1	28,2	29,[illegible]
	s	2,6	2,7	2,7	3,1	3,5
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	*	*
LDH/DHE	n	5				
	$\bar{x}$	26,4	27,6	27,6	28,[illegible]	27,[illegible]
	s	0,9	0,6	2,1	1,2	[illegible],3
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
Vgl. LDH / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl. LDH/DHE / keine Prophyl.		-		-	-	-
Vgl.LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

Tab. 6 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Antithrombin III-Konzentration bei nicht operierten Versuchspersonen (vgl. Abb. 14) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

AT III (mg%)		0	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
LDH	n	13				
	$\bar{x}$	27,9	29,5	30,3	29,9	30,3
	s	3,7	3,6	3,8	3,[illegible]	3,3
	Int.Vergleich gegen 1		-	*	*	*
LDH/DHE	n	13				
	$\bar{x}$	29,6	30,9	31,4	30,3	30,9
	s	2,1	1,7	2,3	2,2	1,4
	Int.Vergleich gegen 1		-	*	-	-
Vgl.LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

Plasminogen (Vergl. Abb. 15/16 und Tab. 7/8)

Der Plasminogen-Spiegel bleibt am Operationstag konstant; innerhalb und zwischen den Gruppen sind keine statistisch zu sichernden Unterschiede feststellbar.

Bei den nicht operierten Versuchspersonen steigt der Spiegel im Laufe des Tages - in der LDH/DHE-Gruppe bereits nach 3 Stunden und in der LDH-Gruppe nach 6 Stunden - signifikant an und bleibt auf einem erhöhten Niveau. Statistisch zu sichernde Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen nicht.

α_1-Antitrypsin (Vergl. Abb. 17/18 und Tab. 9/10)

Das α_1-AT bleibt am Operationstag in der LDH-Gruppe und in der Gruppe ohne Prophylaxe konstant. In der LDH/DHE-Gruppe steigt die Aktivität beim 9- und 12-Stunden-Wert gering gegenüber dem Ausgangswert an. Alle Werte liegen innerhalb des Normbereichs. Zwischen den Gruppen gibt es keine statistisch zu sichernden Unterschiede.

Bei den nicht operierten Versuchspersonen bleibt der Spiegel des α_1-AT bei beiden Prophylaxegruppen konstant

α_2-Makroglobulin (Vergl. Abb. 19/20 und Tab. 11/12)

Das α_2-MG ändert sich nicht, weder am Operationstag noch bei den nicht operierten Versuchspersonen. Innerhalb und zwischen den Gruppen bestehen keine Differenzen.

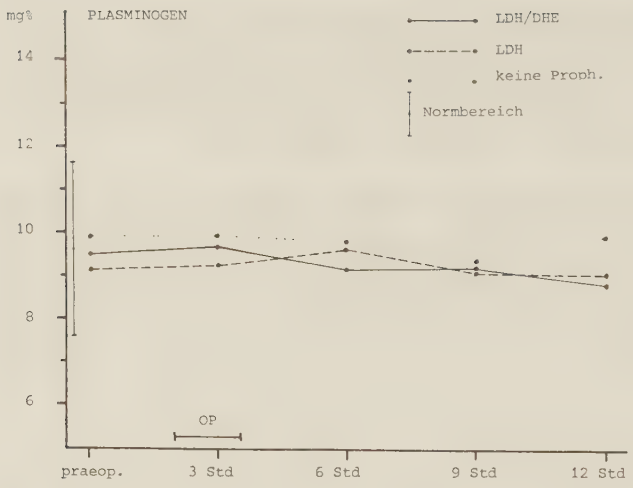

Abb. 15 Verlauf der Plasminogen-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Tab. 7)

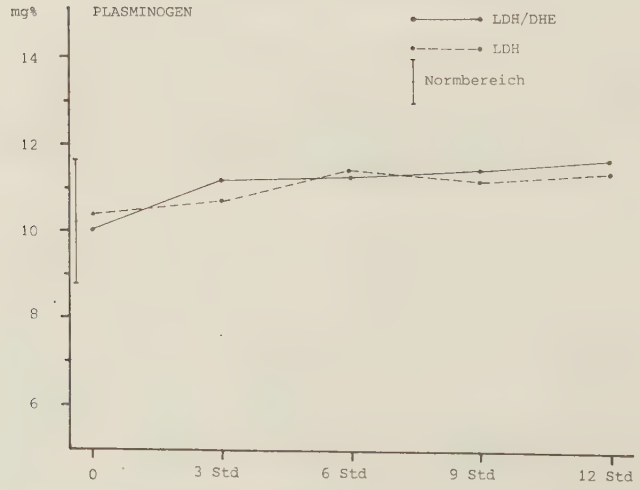

Abb. 16 Verlauf der Plasminogen-Konzentration bei nicht operierten Versuchspersonen nach Injektion von LDH bzw. LDH/DHE (vgl. Tab. 8)

Tab. 7 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Plasminogen-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Abb. 15) (* p < 0,05; - p > 0,05)

	Plasminogen (mg%)	prior	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
keine Prophyl.	n	6				
	$\bar{x}$	[illegible]	[illegible]	9,9	9,4	10,[illegible]
	s	2,[illegible]	[illegible],6	2,4	1,0	1,8
	Int. Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH	n	5				
	$\bar{x}$	9,[illegible]	[illegible]	9,6	9,2	9,1
	s	1,2	0,5	0,9	1,0	9,1
	Int. Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH/DHE	n	5				
	$\bar{x}$	9,0	9,7	9,2	9,2	8,9
	s	2,2	1,6	2,2	2,4	1,9
	Int. Vergleich gegen 1		-	-	-	-
Vgl. LDH / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl. LDH/DHE / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl. LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

Tab. 8 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Plasminogen-Konzentration bei nicht operierten Versuchspersonen (vgl. Abb. 16) (* p < 0,05; - p > 0,05)

	Plasminogen (mg%)	0	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
LDH	n	13				
	$\bar{x}$	10,4	10,8	11,5	11,2	11,2
	s	1,6	1,4	1,7	1,0	1,2
	Int. Vergleich gegen 1		-	*	-	*
LDH/DHE	n	13				
	$\bar{x}$	10,1	11,2	11,3	11,5	11,6
	s	1,2	1,0	1,7	1,3	1,9
	Int. Vergleich gegen 1		*	*	*	*
Vgl. LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

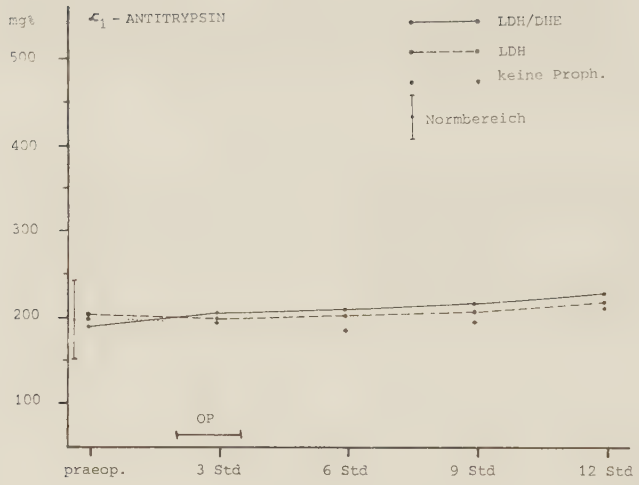

Abb. 17 Verlauf der α_1-Antitrypsin-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Tab. 9)

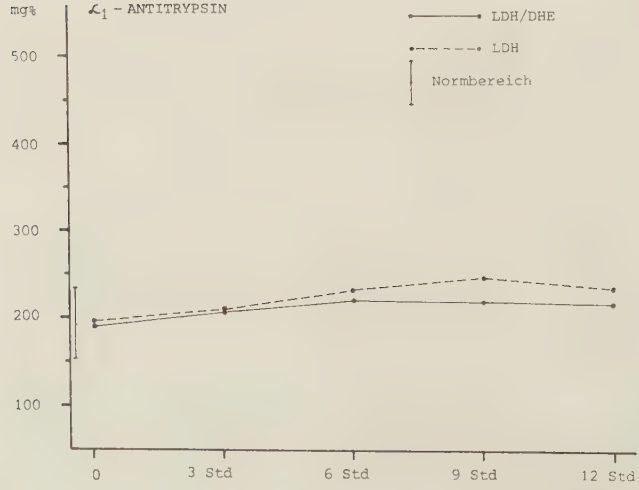

Abb. 18 Verlauf der α_1-Antitrypsin-Konzentration bei nicht operierten Versuchspersonen nach Injektion von LDH bzw. LDH/DHE (vgl. Tab. 10)

Tab. 9 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die α_1-Antitrypsin-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Abb. 17) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

α_1-AT (mg%)		präop	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
[illegible]	n	6				
	$\bar{x}$	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	212
	s	[illegible]	[illegible]	80	64	66
	Int. Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH	n	5				
	$\bar{x}$	[illegible]	[illegible]	202	[illegible]	[illegible]
	s	34	[illegible]	29	41	44
	Int. Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH/DHE	n	5				
	$\bar{x}$	191	206	208	215	224
	s	19	[illegible]	17	18	23
	Int. Vergleich gegen 1		-	-	*	*
Vgl. LDH / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl. LDH/DHE / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl. LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

Tab. 10 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die α_1-Antitrypsin-Konzentration bei nicht operierten Versuchspersonen (vgl. Abb. 18) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

α_1-AT (mg%)		[illegible]	[illegible] Std	6 Std	[illegible] Std	12 Std
		1	2	3	4	5
LDH	n	[illegible]				
	$\bar{x}$	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
	s	[illegible]	[illegible]	95	[illegible]	[illegible]
	Int. Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH/DHE	n	13				
	$\bar{x}$	194	[illegible]	220	220	220
	s	43	45	69	51	52
	Int. Vergleich gegen 1		-	-	-	-
Vgl. LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

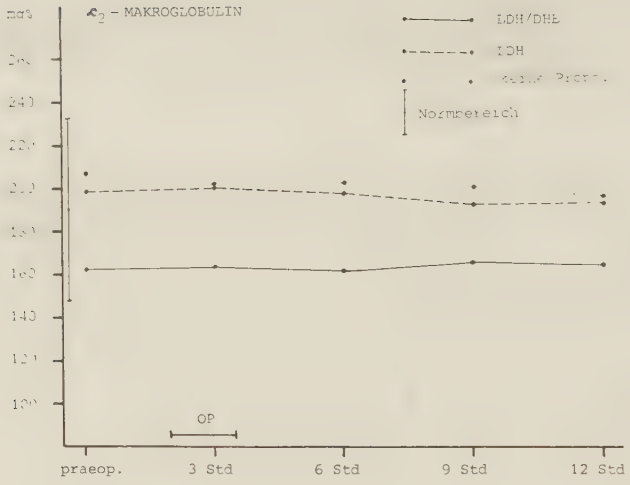

Abb. 19 Verlauf der α_2-Makroglobulin-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Tab. 11)

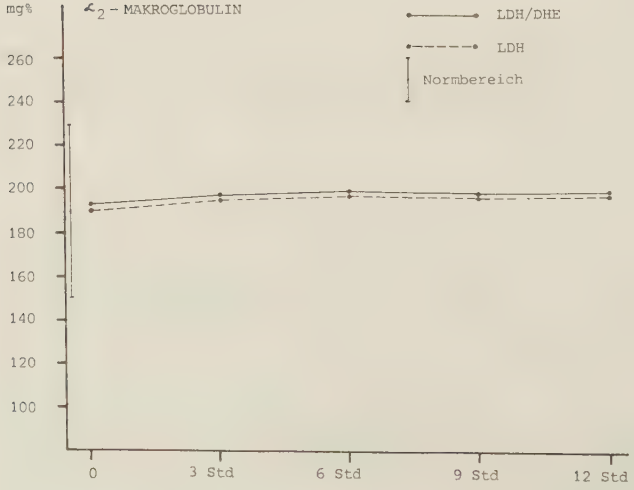

Abb. 20 Verlauf der α_2-Makroglobulin-Konzentration bei nicht operierten Versuchspersonen nach Injektion von LDH bzw. LDH/DHE (vgl. Tab. 12)

Tab. 11 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die α_2-Makroglobulin-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen am Operationstag (vgl. Abb. 19) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

α_2-MG (mg%)		präop	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
keine Proph.	n	6				
	$\bar{x}$	209	202	203	200	196
	s	58	52	54	57	58
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH	n	5				
	$\bar{x}$	199	200	197	192	192
	s	53	57	43	45	41
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH/DHE	n	5				
	$\bar{x}$	162	163	163	165	164
	s	17	31	25	31	34
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
Vgl. LDH / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl. LDH/DHE / keine Prophyl.		-	-	-	-	-
Vgl.LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

Tab. 12 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die α_2-Makroglobulin-Konzentration bei nicht operierten Versuchspersonen (vgl. Abb. 20) (*$p<0,05$; - $p > 0,05$)

α_2-MG (mg%)		0	3 Std	6 Std	9 Std	12 Std
		1	2	3	4	5
LDH	n	13				
	$\bar{x}$	189	196	197	196	198
	s	40	44	44	42	37
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
LDH/DHE	n	13				
	$\bar{x}$	192	198	200	199	199
	s	37	40	45	40	35
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-
Vgl.LDH / LDH/DHE		-	-	-	-	-

6.2. Vergleich der untersuchten Parameter unter LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe in den ersten sieben postoperativen Tagen (Gruppe III)

Zunächst sollte untersucht werden, ob sich zwischen den beiden Heparin-Prophylaxearten unterschiedliche postoperative Verläufe ergeben. Es wurden deshalb nur Patientinnen mit LDH bzw. LDH/DHE verglichen.

Faktor VIII (Vergl. Abb. 21 und Tab. 13)

Der bereits in Abb. 9 (S. 30) dargestellte intraoperative Anstieg des Faktors VIII läßt sich auch im weiteren postoperativen Verlauf nachweisen. Die Werte sind statistisch signifikant gegenüber den Ausgangswerten erhöht und liegen zwischen 200 und 350 %. Die beiden Prophylaxearten LDH und LDH/DHE zeigen nahezu denselben Verlauf.

Faktor X (Vergl. Abb. 22 und Tab. 14)

Die Aktivität des Faktors X fällt postoperativ um 10 - 20 % ab. Jedoch nur bei der LDH/DHE-Gruppe ist der Abfall - am 2. und 3. postoperativen Tag - signifikant gegenüber dem Ausgangswert. Danach erfolgt ein kontinuierlicher Anstieg bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes, wobei die Ausgangswerte nahezu erreicht werden. Zwischen den Prophylaxearten bestehen keine Unterschiede.

Antithrombin III (Vergl. Abb. 23 und Tab. 15)

Die Konzentration des progressiv wirkenden Thrombininhibitors fällt bei beiden Prophylaxearten postoperativ nur leicht und statistisch nicht signifikant ab und erreicht in beiden Gruppen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes wieder den Ausgangswert. Unterschiede zwischen den Prophylaxearten bestehen nicht.

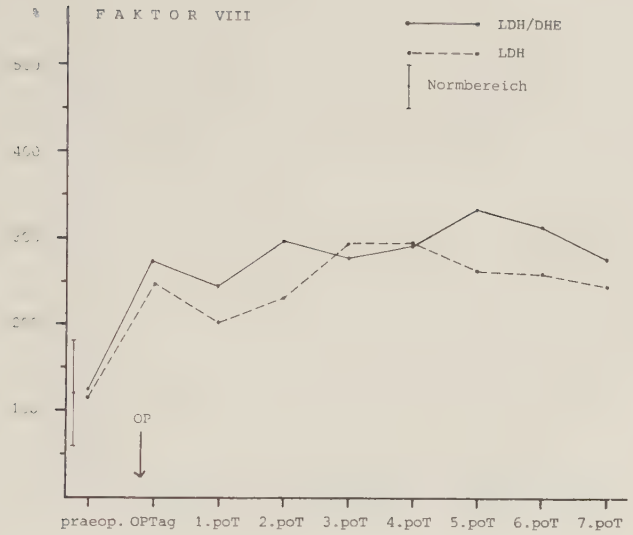

Abb. 21 Verlauf des Faktors VIII bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe (poT = postoperativer Tag)

Tab. 13 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Faktor VIII (vgl. Abb. 21)
(* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Faktor VIII (%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	6.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
LDH/DHE	n	13								
	$\bar{x}$	126	273	244	296	279	292	330	318	277
	s	69	132	147	127	126	145	189	179	139
	Int.Vergleich gegen 1		*	*	*	*	*	*	*	*
LDH	n	15								
	$\bar{x}$	117	248	201	232	293	298	268	262	248
	s	52	172	105	122	151	171	144	146	131
	Int.Vergleich gegen 1		*	*	*	*	*	*	*	*
Vgl. LDH/DHE / LDH		-	-	-	-	-	-	-	-	-

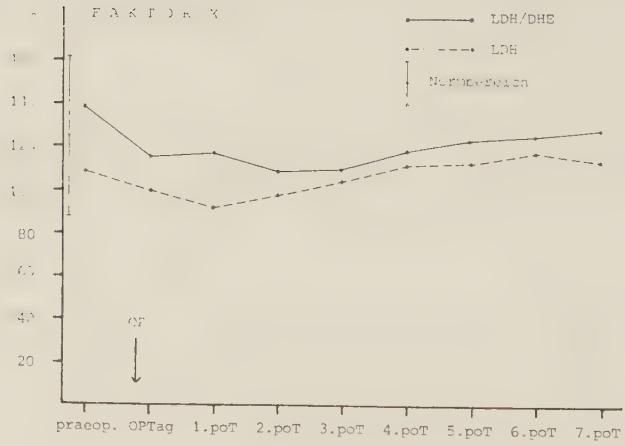

Abb. 22 Verlauf des Faktors X bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe

Tab. 14 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Faktor X (vgl. Abb. 22) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Faktor X (%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	6.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
LDH/DHE	n	16								
	$\bar{x}$	120	116	118	120	121	119	123	125	122
	s	41	38	42	47	40	34	34	34	38
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	*	*	-	-	-	-
LDH	n	16								
	$\bar{x}$	110	101	93	98	105	113	113	119	114
	s	33	32	33	36	34	45	39	42	40
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-	-
Vgl.LDH/DHE / LDH		-	-	-	-	-	-	-	-	-

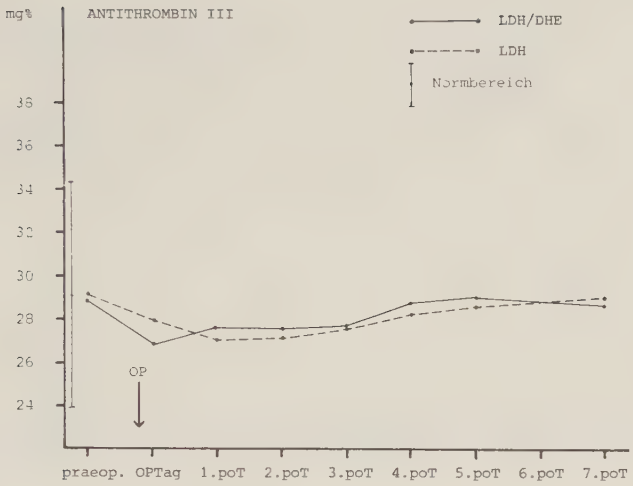

Abb. 23 Verlauf der Antithrombin III-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe

Tab. 15 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Antithrombin III-Konzentration (vgl. Abb. 23) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

AT III (mg%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH/DHE	n	16							
	$\bar{x}$	29,1	27,0	27,8	27,7	27,9	28,9	29,0	28,6
	s	6,6	4,6	4,8	5,1	4,4	5,2	4,9	4,7
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-
LDH	n	17							
	$\bar{x}$	29,4	28,0	27,2	27,2	27,7	28,3	28,7	29,0
	s	3,9	3,0	3,6	3,9	3,5	3,4	2,8	2,8
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-
Vgl.LDH/DHE / LDH		-	-	-	-	-	-	-	-

Plasminogen (Vergl. Abb. 24 und Tab. 16)

Der Plasminogen-Spiegel bleibt zunächst postoperativ konstant und steigt danach in beiden Gruppen an. Der Anstieg ist in der LDH-Gruppe ab dem 4. und in der LDH/DHE-Gruppe ab dem 5. postoperativen Tag statistisch signifikant; die Werte liegen bis zum 7. Tag im oberen Normbereich. Der Verlauf ist bei beiden Gruppen nahezu gleichsinnig.

α_1-Antitrypsin (Vergl. Abb. 25 und Tab. 17)

Wie bereits in den Abb. 17/18 (S. 40) dargestellt, zeigt das α_1-Antitrypsin in beiden Gruppen intraoperativ keine Veränderung. Ab dem 1. postoperativen Tag steigen die Werte jedoch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant auf Werte um 400 mg% an. Beide Kurven verlaufen nahezu parallel.

α_2-Makroglobulin (Vergl. Abb. 26 und Tab. 18)

Das α_2-Makroglobulin fällt bei beiden Gruppen nach der Operation gering ab. Dieser Abfall ist ab dem 1. postoperativen Tag statistisch signifikant, wobei die Werte jedoch innerhalb des Normbereiches liegen. Zwischen den Gruppen bestehen nur geringe Differenzen, die statistisch nicht signifikant sind.

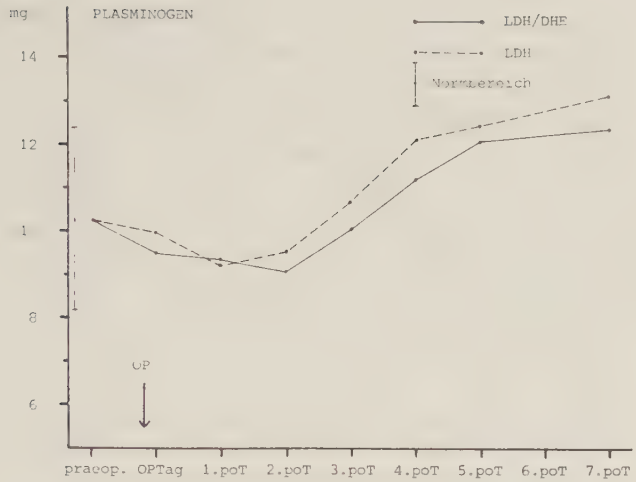

Abb. 24 Verlauf der Plasminogen-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe

Tab. 16 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Plasminogen-Konzentration (vgl. Abb. 24) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Plasminogen (mg%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH/DHE	n	16							
	$\bar{x}$	10,3	9,5	9,3	9,1	10,1	11,3	12,1	12,5
	s	2,3	1,7	1,8	2,0	1,5	1,9	2,3	1,9
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	*	*
LDH	n	16							
	$\bar{x}$	10,2	10,0	9,2	9,6	10,8	12,1	12,4	13,2
	s	1,9	2,0	1,6	1,7	2,1	1,9	2,1	1,9
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	*	*	*
Vgl.LDH/DHE / LDH		-	-	-	-	-	-	-	-

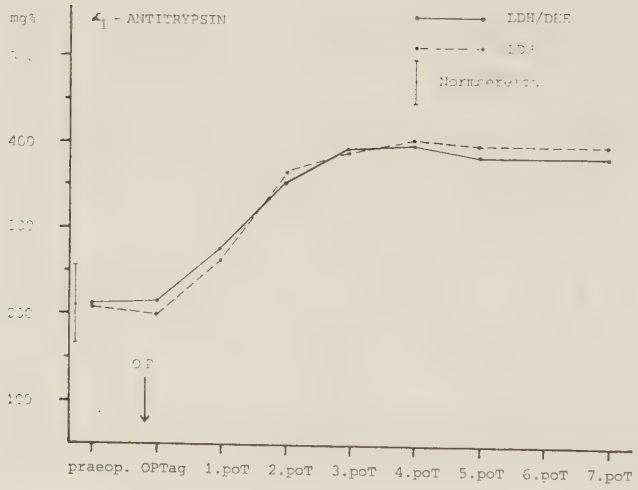

Abb. 25 Verlauf der α_1-Antitrypsin-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe

Tab. 17 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die α_1-Antitrypsin-Konzentration (vgl. Abb. 25) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

α_1-AT (mg%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH/DHE	n	12							
	$\bar{x}$	213	210	276	351	391	400	387	384
	s	48	35	38	32	61	65	63	54
	Int.Vergleich gegen 1		-	*	*	*	*	*	*
LDH	n	14							
	$\bar{x}$	207	193	261	363	390	403	395	395
	s	42	56	50	57	63	82	82	72
	Int.Vergleich gegen 1		-	*	*	*	*	*	*
Vgl.LDH/DHE / LDH		-	-	-	-	-	-	-	-

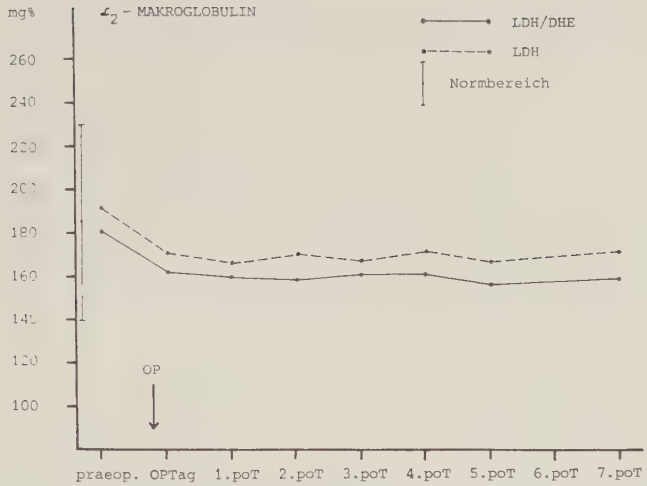

Abb. 26 Verlauf der α_2-Makroglobulin-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe

Tab. 18 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die α_2-Makroglobulin-Konzentration (vgl. Abb. 26) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

α_2-MG (mg%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH/DHE	n	16							
	$\bar{x}$	180	162	161	160	161	162	158	161
	s	52	45	50	51	51	49	49	51
	Int.Vergleich gegen 1		-	*	*	*	-	*	*
LDH	n	14							
	$\bar{x}$	191	173	168	173	168	173	167	173
	s	39	45	31	33	36	44	41	36
	Int.Vergleich gegen 1		-	*	-	*	-	*	-
Vgl.LDH/DHE / LDH		-	-	-	-	-	-	-	-

6.3. Ergebnisse bei Patientinnen mit negativem und positivem Jod-Fibrinogen-Test (Gruppen IV und V)

Wie bei Gruppe III (S. 44 ff) gezeigt, bestehen zwischen Patientinnen mit LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe keine statistisch zu sichernden Differenzen im postoperativen Verlauf der untersuchten Gerinnungsparameter. Auch bei den Patientinnen mit Jod-Fibrinogen-Test unterschieden sich diese beiden Prophylaxegruppen nicht, sie werden deshalb bei der Auswertung als eine Gruppe zusammengefaßt dargestellt und mit einer Acenocoumarol-Gruppe verglichen.

Faktor VIII (Vergl. Abb. 27/28 und Tab. 19/20)

Wie bereits gezeigt (vergl. Abb. 21) steigt auch bei diesen Gruppen der Faktor VIII bereits intraoperativ stark an und bleibt bei den Gruppen ohne Thrombosenachweis (Jod-Fibrinogen-Test negativ) bis zum 7. postoperativen Tag auf einem Niveau um 200 %. In den Gruppen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test ist dieser Anstieg deutlich stärker ausgeprägt. Die Werte liegen im gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum bei rund 350 %. Auffallend ist, daß in der Acenocoumarol-Gruppe mit positivem Jod-Fibrinogen-Test die Ausgangswerte einen Mittelwert um 200 % aufweisen.

Der Anstieg bei den Gruppen ohne Thrombose (Jod-Fibrinogen-Test negativ) ist in der LDH- LDH/DHE-Gruppe am 6. postoperativen Tag signifikant gegenüber dem Ausgangswert, in der Acenocoumarol-Gruppe am Operationstag und am 1. postoperativen Tag.

Bei den Gruppen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test läßt sich der Aktivitätsanstieg nur in der LDH- LDH/DHE-Gruppe statistisch sichern.

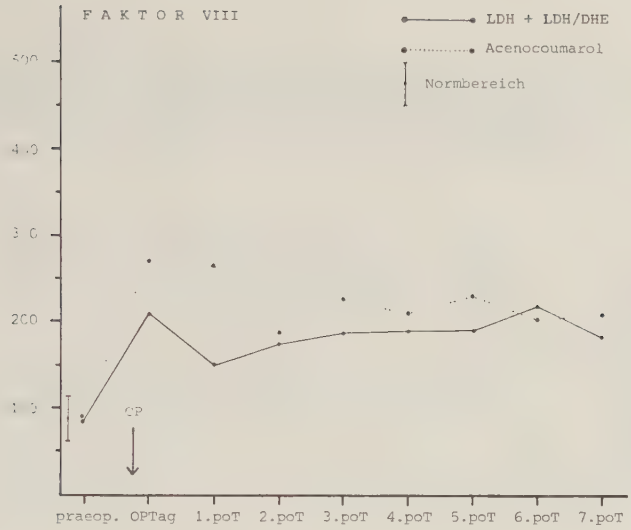

Abb. 27 Verlauf des Faktors VIII bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 19) (poT = postoperativer Tag)

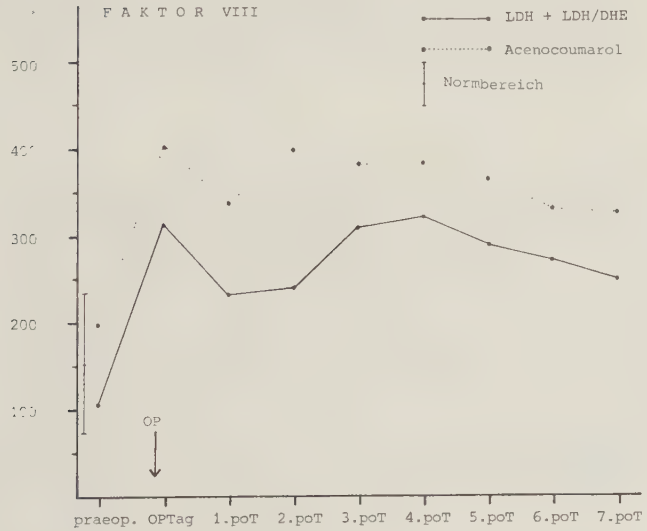

Abb. 28 Verlauf des Faktors VIII bei hysterektomierten Patientinnen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 20)

Tab. 19 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Faktor VIII bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 27) (* p< 0,05; - p > 0,05)

	Faktor VIII ([illegible])	prior	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	6.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	[illegible]	[illegible]	9
LDH+LDH/DHE	n	5								
	$\overline{x}$	[illegible]	[illegible]	150	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
	s	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	*	-
Acenocoum.	n	6								
	$\overline{x}$	90	[illegible]	[illegible]	189	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	212
	s	25	104	[illegible]	36	142	67	[illegible]	[illegible]	[illegible]
	Int.Vergleich gegen 1		*	*	-	-	-	-	-	-
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 20 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Faktor VIII bei hysterektomierten Patientinnen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 28) (* p< 0,05; - p > 0,05)

	Faktor VIII (%)	prior	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	6.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
LDH+LDH/DHE	n	6								
	$\overline{x}$	106	314	233	240	310	323	289	273	253
	s	41	203	142	106	124	93	77	84	71
	Int.Vergleich gegen 1		*	-	-	*	*	*	-	-
Acenocoum.	n	4								
	$\overline{x}$	[illegible]	407	330	393	283	383	368	332	328
	s	119	309	262	326	159	155	147	134	148
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-	-
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	-	-	-	-	-

Die Kurven der beiden Prophylaxe-Gruppen zeigen sowohl bei negativem als auch bei positivem Jod-Fibrinogen-Test einen nahezu identischen Verlauf über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Faktor X (Vergl. Abb. 29/30 und Tab. 21/22)

Die Aktivität des Faktors X sinkt - wie bereits in Abb. 22 (S. 46) gezeigt - postoperativ unter der LDH- bzw. LDH/DHE-Prophylaxe leicht ab. In der Gruppe mit negativem Jod-Fibrinogen-Test ist dieser Abfall am 2. postoperativen Tag signifikant; am Ende des Beobachtungszeitraumes wird jedoch der Ausgangswert wieder erreicht. In der Gruppe mit positivem Jod-Fibrinogen-Test sind die Veränderungen vom Ausgangswert nicht statistisch signifikant.

Die Werte der Acenocoumarol-Gruppen bei negativem und positivem Jod-Fibrinogen-Test verlaufen bis zum 2. bzw. 1. postoperativen Tag identisch mit denjenigen der LDH-LDH/DHE-Gruppen, danach zeigen sie den erwarteten signifikanten Abfall auf Werte um 30 %.

Antithrombin III (Vergl. Abb. 31/32 und Tab. 23/24)

Der Spiegel des progressiv wirkenden Thrombininhibitors sinkt in den LDH- LDH/DHE-Gruppen postoperativ gering ab (vergl. Abb. 23). In der Gruppe mit negativem Jod-Fibrinogen-Test ist die Konzentrationsabnahme vom ersten bis zum 3. postoperativen Tag signifikant. In der Gruppe mit Thrombosenachweis läßt sich der Abfall statistisch nicht sichern. Danach steigt der Spiegel in beiden Gruppen bis zum Ausgangswert wieder an.

Auch in den Acenocoumarol-Gruppen sinken die Werte statistisch nicht signifikant ab, sie zeigen danach einen nicht signifikanten überschießenden Wiederanstieg. Alle Werte liegen im Normbereich.

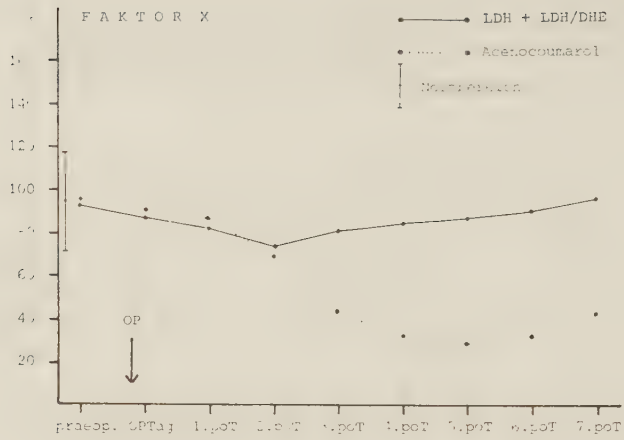

Abb. 29 Verlauf des Faktors X bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 21)

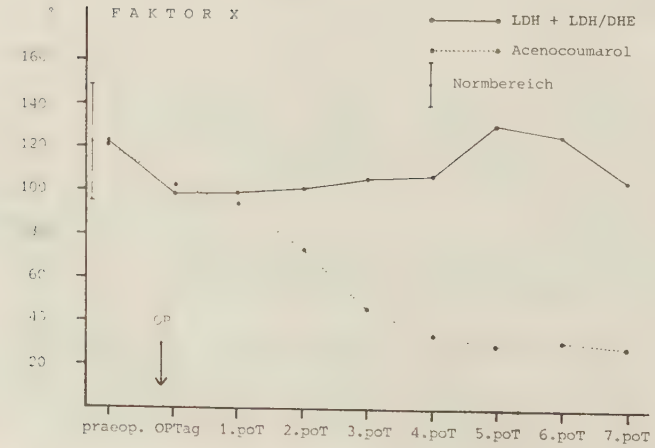

Abb. 30 Verlauf des Faktors X bei hysterektomierten Patientinnen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 22)

Tab. 21 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Faktor X bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 29) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Faktor X (%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	6.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
LDH+LDH/DHE	n	23								
	$\bar{x}$	93	87	82	75	81	84	87	89	95
	s	25	32	32	22	25	29	28	25	34
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	*	-	-	-	-	-
Acenocoum.	n	9								
	$\bar{x}$	98	91	87	70	44	33	29	31	42
	s	16	26	21	18	13	8	9	11	26
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	*	*	*	*	*
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	*	*	*	*	*

Tab. 22 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Faktor X bei hysterektomierten Patientinnen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 30) (* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Faktor X (%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	6.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
LDH+LDH/DHE	n	6								
	$\bar{x}$	123	99	100	101	105	107	131	126	106
	s	19	30	22	25	21	23	34	29	8
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-	-
Acenocoum.	n	5								
	$\bar{x}$	122	102	95	73	47	34	30	31	29
	s	34	32	22	19	7	9	9	13	12
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	*	*	*	*	*	*
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	*	*	*	*	*	*

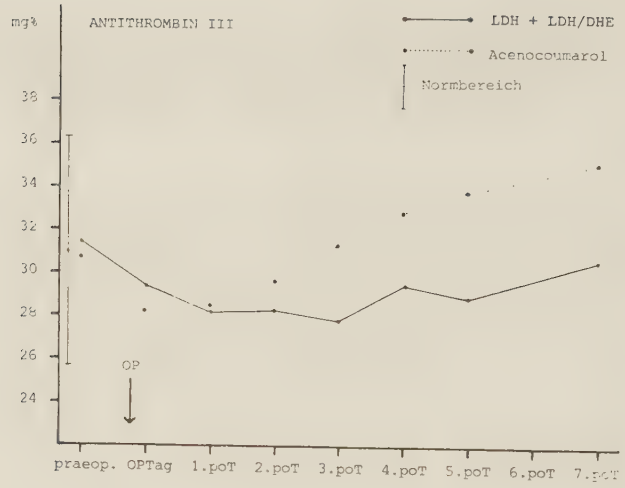

Abb. 31 Verlauf der Antithrombin III-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 23)

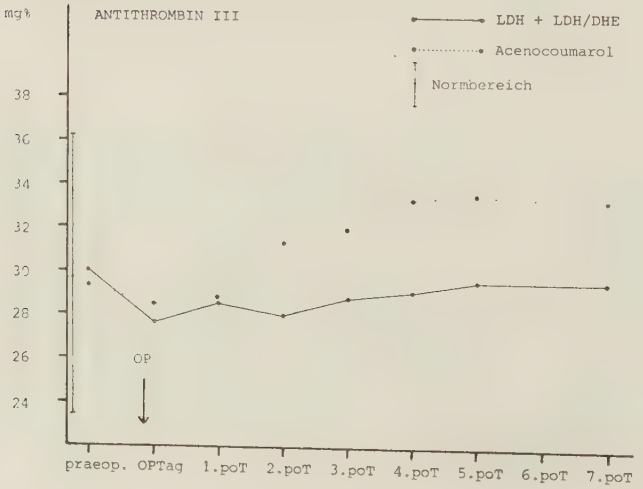

Abb. 32 Verlauf der Antithrombin III-Konzentration bei hysterektomierten Patientinnen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 24)

Tab. 23 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Antithrombin III-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 31)
(* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

AT III (mg%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH+LDH/DHE	n	23							
	$\bar{x}$	31,5	29,4	28,1	28,2	27,9	29,4	28,9	30,4
	s	4,5	5,5	6,6	5,0	4,9	6,4	6,3	4,8
	Int.Vergleich gegen 1		-	*	*	*	-	-	-
Acenocoum.	n	11							
	$\bar{x}$	30,7	28,1	28,2	29,6	31,2	32,2	33,8	35,1
	s	6,2	5,0	3,5	5,8	7,5	8,5	8,0	7,4
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 24 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Antithrombin III-Konzentration bei hysterektomierten Patienten mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 32)
(* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

AT III (mg%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH+LDH/DHE	n	6							
	$\bar{x}$	30,3	27,8	28,7	28,0	28,8	29,2	29,7	29,7
	s	6,4	3,6	4,1	6,1	3,4	4,9	3,8	3,9
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-
Acenocoum.	n	5							
	$\bar{x}$	29,4	28,6	28,8	31,4	32,0	33,4	33,6	33,4
	s	5,9	6,0	5,8	7,3	5,8	7,3	8,5	8,4
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	-	-	-	-

Zwischen den Patientinnen mit negativem und positivem Jod-Fibrinogen-Test und den einzelnen Prophylaxearten gibt es keine statistisch zu sichernden Unterschiede.

Plasminogen (Vergl. Abb. 33/34 und Tab. 25/26)

Der Plasminogenspiegel bleibt bei den LDH- LDH/DHE-Gruppen bis zum 2. postoperativen Tag konstant, danach zeigt er einen überschießenden Anstieg, der in der Gruppe ohne Thrombosenachweis ab dem 4. postoperativen Tag signifikant ist (vergl. Abb. 24). Die Kurvenverläufe der Acenocoumarol-Gruppen ohne und mit Thrombose gleichen denen der entsprechenden LDH- LDH/DHE-Gruppen. D.h. nach einem anfänglichen konstanten Verlauf folgt ein Anstieg, der am Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant gegenüber dem Ausgangswert ist.

α_1-Antitrypsin (Vergl. Abb. 35/36 und Tab. 27/28)

Die Werte des α_1-Antitrypsins zeigen sowohl unter LDH-LDH/DHE-Prophylaxe, als auch unter der Acenocoumarol-Prophylaxe bei negativem und positivem Jod-Fibrinogen-Test einen nahezu identischen Verlauf. Es findet sich ein leichter Abfall am Operationstag, danach ein überschießender Anstieg, der ab dem 2. postoperativen Tag signifikant ist. Vergl. hierzu Abb. 25 (S. 50).

α_2-Makroglobulin (Vergl. Abb. 37/38 und Tab. 29/30)

Der Fibrinolyse-Sofortinhibitor bleibt während des gesamten Beobachtungszeitraumes weitgehend konstant. Nur am 5. postoperativen Tag sinkt er in der Acenocoumarolgruppe bei negativem und positivem Jod-Fibrinogen-Test signifikant gegenüber dem Ausgangswert ab.

Die Mittelwerte in der Acenocoumarol-Gruppe mit positivem Jod-Fibrinogen-Test sind im Durchschnitt um 60 - 80 mg% gegenüber der Vergleichsgruppe LDH + LDH/DHE statistisch nicht signifikant erhöht.

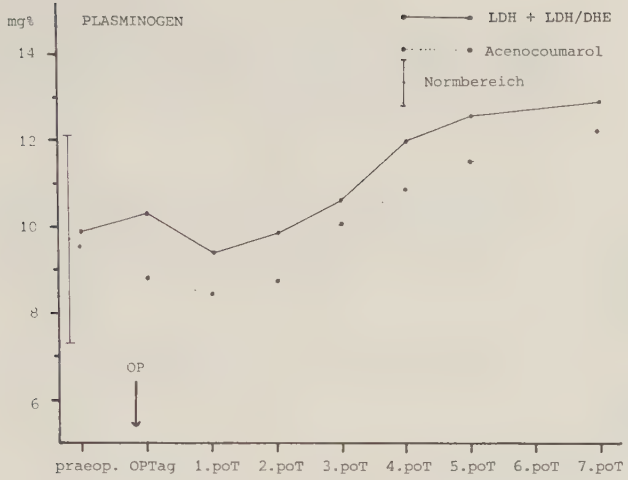

Abb. 33 Verlauf der Plasminogen-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 25)

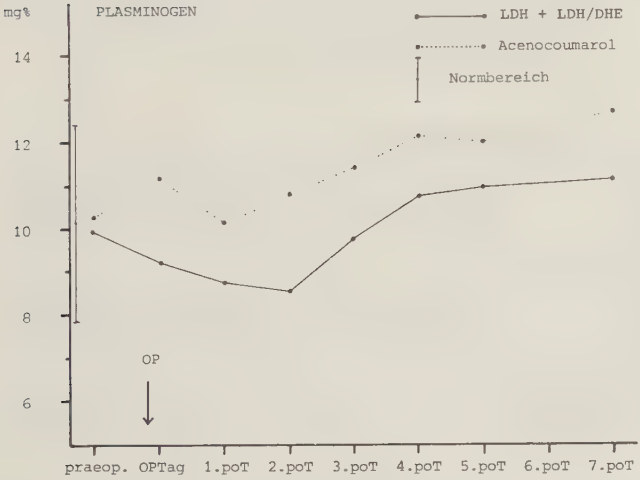

Abb. 34 Verlauf der Plasminogen-Konzentration bei hysterektomierten Patientinnen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 26)

Tab. 25 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Plasminogen-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 33)
(* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Plasminogen (mg.)		preop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH+LDH/DHE	n	23							
	$\bar{x}$	9,9	11,3	9,5	9,4	10,7	12,0	12,7	12,7
	s	2,9	3,2	2,4	2,3	2,6	2,6	2,3	2,4
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	*	*	*
Acenocoum.	n	11							
	$\bar{x}$	9,6	9,8	8,7	8,4	10,1	11,0	11,5	12,3
	s	1,9	1,7	1,6	1,7	1,8	1,7	2,7	2,3
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	*	*
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 26 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Plasminogen-Konzentration bei hysterektomierten Patienten mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 34)
(* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

Plasminogen (mg.)		preop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH+LDH/DHE	n	6							
	$\bar{x}$	9,9	9,2	8,7	8,6	9,8	10,8	11,0	11,1
	s	2,6	2,5	3,1	3,2	2,5	3,3	3,3	3,3
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-
Acenocoum.	n	5							
	$\bar{x}$	10,2	11,1	10,1	10,3	11,4	12,1	12,0	12,7
	s	1,9	2,6	1,3	1,8	1,9	1,6	1,7	1,9
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	*
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	-	-	-	-

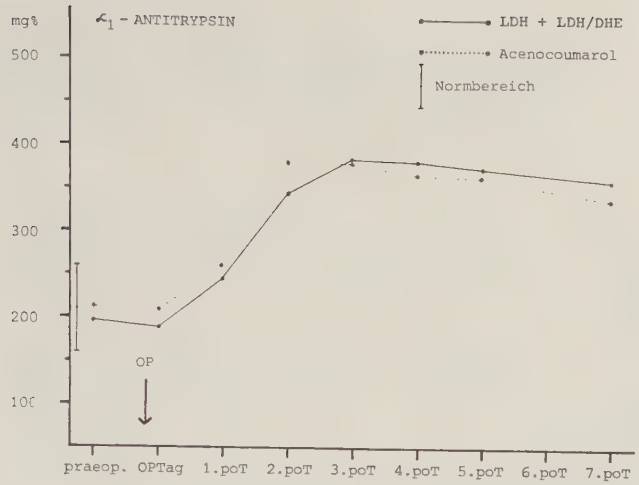

Abb. 35 Verlauf der α_1-Antitrypsin-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 27)

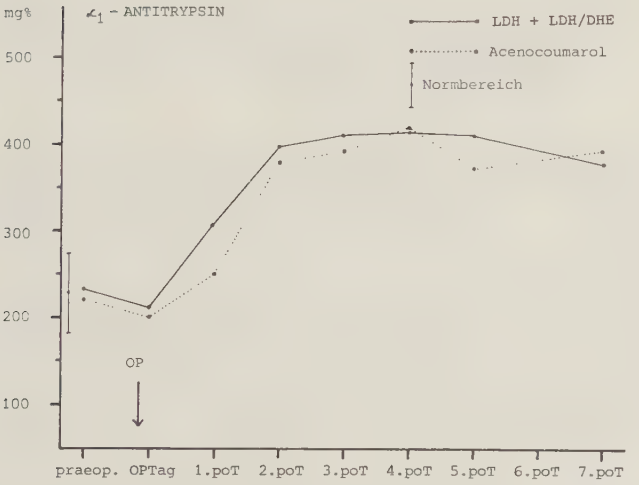

Abb. 36 Verlauf der α_1-Antitrypsin-Konzentration bei hysterektomierten Patientinnen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 28)

Tab. 27 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die α_1-Antitrypsin-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 35)
(* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

α_1-AT [illegible]		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	[illegible]
LDH+LDH/DHE	n	12							
	$\bar{x}$	[illegible]	199	[illegible]	[illegible]	387	[illegible]	[illegible]	[illegible]
	s	[illegible]	[illegible]	[illegible]	62	86	78	71	72
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	*	*	*	*	*
Acenocoum.	n	8							
	$\bar{x}$	[illegible]	211	[illegible]	[illegible]	387	[illegible]	368	[illegible]
	s	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	68	[illegible]	[illegible]	63
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	*	*	*	*	*
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 28 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die α_1-Antitrypsin-Konzentration bei hysterektomierten Patienten mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 36)
(* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

α_1-AT (mg%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH+LDH/DHE	n	6							
	$\bar{x}$	232	213	306	396	410	413	410	378
	s	23	29	45	44	77	70	51	74
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	*	*	*	*	*
Acenocoum.	n	5							
	$\bar{x}$	223	200	250	383	395	414	372	394
	s	70	62	91	23	36	33	60	58
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	*	*	*	*	*
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	-	-	-	-

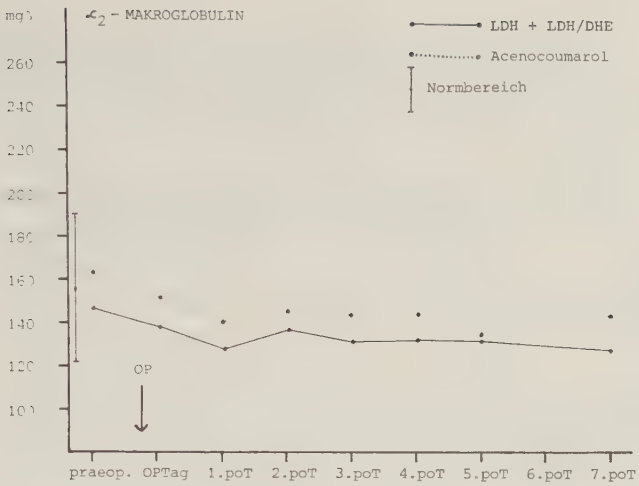

Abb. 37 Verlauf der α_2-Makroglobulin-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 29)

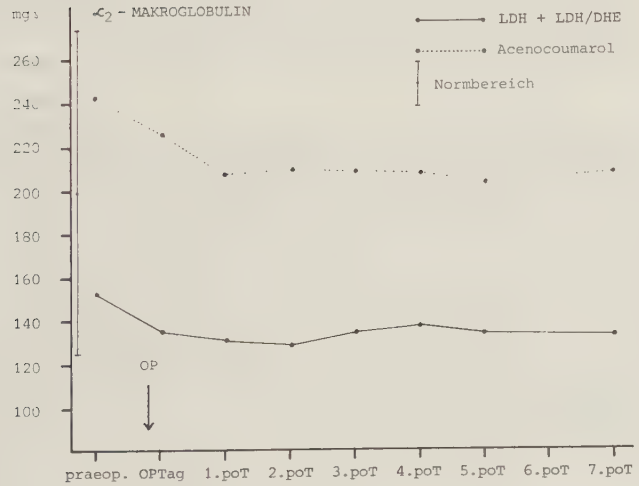

Abb. 38 Verlauf der α_2-Makroglobulin-Konzentration bei hysterektomierten Patientinnen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Tab. 30)

Tab. 29 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die α_2-Makroglobulin-Konzentration bei vaginal hysterektomierten Patientinnen mit negativem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 37)
(* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

α_2-MG (mg%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH+LDH/DHE	n	13							
	$\bar{x}$	147	139	130	136	132	133	132	129
	s	22	24	17	20	18	21	24	27
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-
Acenocoum.	n	8							
	$\bar{x}$	160	152	141	148	145	146	136	144
	s	43	41	44	38	44	38	33	32
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	*	-
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 30 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die α_2-Makroglobulin-Konzentration bei hysterektomierten Patienten mit positivem Jod-Fibrinogen-Test unter LDH + LDH/DHE- und Acenocoumarol-Prophylaxe (vgl. Abb. 38)
(* $p < 0,05$; - $p > 0,05$)

α_2-MG (mg%)		präop	OPTag	1.poT	2.poT	3.poT	4.poT	5.poT	7.poT
		1	2	3	4	5	6	7	9
LDH+LDH/DHE	n	6							
	$\bar{x}$	154	136	132	130	136	138	136	133
	s	66	66	67	68	70	69	69	62
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	-	-
Acenocoum.	n	5							
	$\bar{x}$	242	227	208	209	209	208	203	208
	s	80	90	83	76	75	72	69	61
	Int.Vergleich gegen 1		-	-	-	-	-	*	-
Vgl.Acenocoum./ LDH+LDH/DHE		-	-	-	-	-	-	-	-

7. Diskussion und klinische Schlußfolgerungen

Vergleicht man den postoperativen Verlauf des Gerinnungsfaktors VIII nach vaginaler Hysterektomie mit bereits in der Literatur beschriebenen Ergebnissen nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen (26, 35, 71, 83, 89 - ohne Prophylaxe - 16, 74, 75, 83 - mit Heparinprophylaxe -), stellt man übereinstimmend fest, daß bereits intraoperativ ein starker Anstieg erfolgt, der auch postoperativ erhalten bleibt.

Der primäre Anstieg des Faktors VIII, der schon während der Operation nachweisbar ist, entspricht wohl einer neurogen gesteuerten Ausschüttung aus Depots. Es ist zu diskutieren, ob eine Aktivierung der Nebennieren als Folge des Operationsstresses den Faktor VIII-Anstieg beeinflußt. So konnten OZOYLU et.al. (64) einen Faktor VIII-Anstieg bei Therapie mit hohen Dosen von Corticosteroiden beobachten, was auf einen Einfluß der Nebennierenfunktion hinweist.

Der sekundäre Anstieg - in der vorliegenden Studie am 2. bzw. 3. postoperativen Tag - ist laut VINAZZER (83) auf eine gesteigerte Produktion dieses Faktors aufgrund des erhöhten Verbrauchs zurückzuführen. Er fand mit und ohne Heparin-Prophylaxe einen hochsignifikanten Anstieg des Faktors VIII.

SCHANDER et.al. (74, 75) stellten bei einer am Abend des Operationstages beginnenden Prophylaxe mit 8000 - 10 000 IE Heparin pro 12 Stunden einen im Vergleich zu einer Gruppe ohne Prophylaxe abgeschwächten Faktor VIII-Anstieg fest.

Die eigenen Ergebnisse zeigen bei allen Prophylaxearten - auch bei der Acenocoumarol-Prophylaxe, mit der erst 30 - 36 Stunden postoperativ begonnen wurde - einen intraoperativ einsetzenden Anstieg, der sich unmittelbar postoperativ fortsetzt und bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes erhalten bleibt.

Es kam unter der LDH- bzw. LDH/DHE-Prophylaxe im Vergleich zur Acenocoumarol-Gruppe zu keinem vermehrten Faktor VIII-Anstieg und somit zu keiner zusätzlichen Thrombosegefährdung durch Heparin, wie von einigen Autoren unter Langzeitheparinisierung beschrieben (12, 17, 19).

Bei Patientinnen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test (Kollektiv V) fällt unabhängig von der Prophylaxeart ein weit stärkerer Anstieg am Operationstag auf, bei allerdings sehr hoher interindividueller Streuung der Faktor VIII-Werte. Bei der Acenocoumarol-Gruppe, bei dem die Prophylaxe erst 30 - 36 Stunden postoperativ begonnen wurde, findet sich das Maximum des Anstiegs am Operationstag. KUNZ et.al. (51) konnte an diesem Tag die größte Thrombosehäufigkeit in dieser Gruppe nachweisen. Unter LDH-, LDH/DHE-Prophylaxe liegt das Thrombosehäufigkeitsmaximum 2 - 3 Tage hinter diesem Aktivitätsgipfel (51).

Die Aktivität des Faktors X sinkt postoperativ unter der LDH- bzw. LDH/DHE-Prophylaxe bis zum 2. postoperativen Tag leicht ab, zeigt danach gegenüber dem Ausgangswert keinen Unterschied. Dies deckt sich mit den Untersuchungen von SCHANDER et.al. (74, 75), die ebenfalls einen leichten Aktivitätsabfall unter der Heparinprophylaxe nachgewiesen haben.

Ohne Prophylaxe sind die Angaben in der Literatur uneinheitlich. Während WÜLFING et.al. (89), HOFBAUER (35), POPOV et.al. (66) und SCHANDER (71) postoperativ ebenfalls einen leichten Abfall feststellten, fand VINAZZER (83) nur geringe Schwankungen im postoperativen Verlauf.

Die eigenen Untersuchungen zeigen, daß zwischen den Gruppen mit Heparinprophylaxe und den Acenocoumarol-Gruppen, bei denen mit der Prophylaxe erst 30 - 36 Stunden postoperativ begonnen wurde, innerhalb der ersten 48 Stunden keine Unterschiede bestehen. SCHANDER et.al. (74) wiesen

dagegen darauf hin, daß im Vergleich zu einer Gruppe ohne Prophylaxe unter der Heparin-Prophylaxe der Aktivitätsabfall signifikant geringer ist.

Die Aktivitätsverminderung von Faktor X an den ersten postoperativen Tagen läßt sich durch drei Ursachen erklären:

1. Die durch die Operationsbelastung verursachte Beeinträchtigung der Leberfunktion führt zu einer vorübergehend verminderten Produktion.

2. Durch die operationsbedingte Hyperkoagulabilität kommt es zum vermehrten Faktor X-Verbrauch.

3. Durch den postoperativen Hämatokrit- und Hämoglobinabfall.

Die Bestimmung des Antithrombin III ist von besonderem klinischen Interesse, da bei erworbenem oder vererbtem Antithrombin-III-Mangel das vermehrte Auftreten von Thrombophilien beschrieben wurde (7, 52).

Verschiedene Autoren konnten unter Heparin einen Antithrombin-III-Abfall mit vermehrter Thromboseneigung nach Absetzen von Heparin feststellen (12, 17, 19, 22). Man nimmt an, daß der Antithrombin-III-Heparin-Komplex eine kürzere physiologische Halbwertszeit besitzt als das Antithrombin III oder durch vermehrte Bindung an Proteasen beschleunigt über das RES eliminiert wird.

Bei der Beurteilung der AT-III-Aktivität unter Heparin ist zu berücksichtigen, daß eine nur mäßige Erniedrigung der Werte des Antithrombin-III ohne wesentliche Bedeutung für die Hämostase ist, da durch die Anwesenheit des Heparins die Antithrombin-III-Aktivität um ein Vielfaches beschleunigt wird (91). Ein weiteres Absinken unter den physiologischen Normbereich kann jedoch bereits zu thrombotischen

Komplikationen führen, insbesondere dann, wenn die Antithrombin-III-Verminderung mit einer gleichzeitigen Erhöhung prokoagulatorischer Faktoren (z.B. Faktor VIII) einhergeht (22, 29, 83).

Die Angaben in der Literatur über den postoperativen Antithrombin-III-Verlauf mit und ohne Prophylaxe sind uneinheitlich. Überwiegend wird jedoch über einen postoperativen Antithrombin-III-Abfall berichtet (12, 27, 49, 59, 62, 83). Laut Åberg et.al. (1) tritt die weitaus häufigste Form von AT-III-Mangel als Folge eines erhöhten Verbrauchs auf, z.B. nach Operationen, bedingt durch die Neutralisation von Gerinnungsfaktoren, die bei der Ausschwemmung von thromboplastischem Material aktiviert wurden. Eine Abnahme von Antithrombin III läßt also vermuten, daß eine Hyperkoagulabilität besteht oder eine intravasale Gerinnung abläuft (70).

VINAZZER (83) beobachtete postoperativ unter Heparingabe einen wesentlich stärkeren Abfall als bei den Kontrollfällen ohne Prophylaxe, auch der Wiederanstieg in den folgenden Tagen war verzögert. Auch O'BRIEN et.al. (62) konnte unter der LDH-Prophylaxe einen Abfall des AT-III-Spiegels um 15 - 20 % feststellen.

In der vorliegenden Studie fanden sich nur geringe, jedoch teilweise statistisch signifikante Veränderungen der Werte:

Am Operationstag fällt auf, daß die Antithrombin-III-Werte intraoperativ unter LDH bzw. LDH/DHE leicht anstiegen. Da es sich um eine immunologische Bestimmung von Antithrombin-III handelt, kann dies dadurch erklärt werden, daß im Gegensatz zur Aktivitätsbestimmung des AT-III (z.B. mit chromogen Substraten) nicht nur das durch Heparin aktivierbare Sofortantithrombin-III erfaßt wird, sondern auch

der progressive Antithrombin-III-Anteil. Der Anstieg deutet auf eine leicht gesteigerte Antithrombin-III-Produktion hin.

Bei der Gruppe ohne Prophylaxe blieben die Antithrombin-III-Werte am Operationstag konstant, mit eher abfallender Tendenz. Der operationsbedingte Abfall der Werte ist möglicherweise abgeschwächt, da bei der immunologischen Bestimmung auch der Antithrombin-Thrombin-Komplex miterfaßt wird.

Bei den Langzeituntersuchungen über acht Tage zeigt sich, daß der Antithrombin-III-Spiegel unter LDH bzw. LDH/DHE postoperativ etwas abfällt, im weiteren Verlauf aber wieder ansteigt. Unter der Acenocoumarol-Prophylaxe fällt der AT-III-Spiegel postoperativ ebenfalls ab, steigt aber anschließend stärker an als unter der LDH- bzw. LDH/DHE-Prophylaxe. Die Werte bewegen sich jedoch alle im Normbereich.

In Übereinstimmung mit KORVALD et.al (49) konnte bei den Fällen mit positivem Jod-Fibrinogentest im Vergleich zu denjenigen mit negativem Test kein verstärkter Antithrombin-III-Abfall beobachtet werden, wie dies von O'BRIEN (61) beschrieben wurde. Auch die Ausgangswerte unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den Probanden mit und ohne postoperativer Thrombose.

Der Plasminogenspiegel zeigt bei allen drei Prophylaxearten den gleichen Verlauf. In den ersten postoperativen Tagen bleiben die Werte als Ausdruck einer unveränderten fibrinolytischen Aktivität nahezu konstant. Einige Autoren (21, 35, 71, 90) fanden ohne Prophylaxe einen Abfall in den ersten postoperativen Tagen infolge eines vermehrten Verbrauchs. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes steigt der Spiegel signifikant gegenüber dem Ausgangswert an. Dieser Anstieg wird - mit und ohne Prophylaxe - auch von anderen Autoren (8, 49, 71, 90) beschrieben. YGGE (90) erklärt dies mit einem operationsbedingten Produktionsanstieg.

Der Progressiv-Inhibitor α_1-Antitrypsin steigt im postoperativen Verlauf bei allen Prophylaxearten steil an. Dieser Verlauf wird von anderen Autoren - mit (8, 27) und ohne (71) Prophylaxe - bestätigt. Die früher in der Literatur gegebenen Erklärungen, daß der Anstieg des α_1-Antitrypsins als Zeichen einer Hyperkoagulabilität (21, 78) zu bewerten sei, kann aufgrund der neueren Forschung (39) nicht mehr aufrecht erhalten werden.

α_1-Antitrypsin gehört zu der Gruppe der "Akute-Phase"-Reaktanten, d.h. zu einer Gruppe von Proteinen, die im Verlauf von entzündlichen Vorgängen im Körper vermehrt synthetisiert werden. Dies erklärt den postoperativen Anstieg.

Der Spiegel des Plasmin-Sofortinhibitors α_2-Makroglobulin fällt bei allen Prophylaxearten bis zum 1. postoperativen Tag etwas ab und bleibt dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes konstant. HEDLUND et.al. (27) - mit Heparinprophylaxe - und SCHANDER (71) - ohne Prophylaxe - fanden einen ähnlichen postoperativen Verlauf.

KORVALD et.al. (49) fanden in α_2-Makroglobulin den einzigen Parameter - es wurden unter anderem Antithrombin-III und Plasminogen bestimmt - der eine andauernde Differenz zwischen den Thrombosefällen und den Nicht-Thrombosefällen zeigt. Die Thrombosegruppe hatte niedrigere Konzentrationen sowohl prae- als auch postoperativ. In der vorliegenden Studie konnte dagegen kein Unterschied zwischen den Gruppen mit negativem und positivem Thrombosenachweis festgestellt werden.

Klinische Schlußfolgerungen

Die von KUNZ et.al. (51) nachgewiesene signifikant niedrigere Thromboserate mit der Kombination von Low-dose-Heparin (LDH) und Dihydroergotamin (DHE) gegenüber der alleinigen Heparingabe läßt sich durch die untersuchten Parameter nicht

erklären. Ebenso war eine sichere Vorhersage oder Diagnose einer nach Hysterektomien im Jod-Fibrinogen-Test nachgewiesenen Thrombose mit den verwendeten gerinnungsphysiologischen Methoden im Einzelfall aus folgenden Gründen nicht möglich:

1. Die untersuchten Parameter zeigen - außer Faktor VIII - keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Thrombosenachweis.

2. Der in den Gruppen mit positivem Jod-Fibrinogen-Test nachgewiesene stärkere postoperative Anstieg von Faktor VIII ist wegen der starken interindividuellen Streuung der Werte beim einzelnen Patienten ohne sichere Aussagekraft.

8. Zusammenfassung

Es wird berichtet über gerinnungsphysiologische Untersuchungen unter einer Thromboembolieprophylaxe mit 2 x 5000IE Calciparin^{R} (Low-dose-Heparin = LDH), Heparin-Dihydergot^{R} (2 x 5000 IE Heparin und 0,5 mg Dihydroergotamin = LDH/DHE) und Sintrom^{R} (Acenocoumarol) bei insgesamt 94 hysterektomierten Patientinnen sowie bei 13 nicht operierten Versuchspersonen. Es wurden die Blutgerinnungsfaktoren VIII und X, Antithrombin III, Plasminogen, α_1-Antitrypsin und α_2-Makroglobulin untersucht. Bei 45 dieser Patientinnen wurde der Jod-Fibrinogen-Uptake-Test zur Diagnose tiefer Beinvenenthrombosen durchgeführt.

Der Faktor VIII zeigte bereits intraoperativ einen starken Anstieg, der sich auch im weiteren postoperativen Verlauf nachweisen ließ. Zwischen den einzelnen Prophylaxearten bestand kein Unterschied. Bei Patientinnen mit positivem Jod-Fibrinogen-Uptake-Test war dieser Anstieg stärker als bei der Vergleichsgruppe ohne Thrombosenachweis.

Die Aktivität des Faktors X sank intraoperativ gering ab und stieg bei der LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes wieder bis auf den Ausgangswert an. Durch die Acenocoumarol-Prophylaxe sank erwartungsgemäß die Faktor X-Aktivität signifikant in der postoperativen Woche ab. Zwischen den Gruppen mit positivem und negativem Jod-Fibrinogen-Uptake-Test bestanden keine Unterschiede.

Der Spiegel des Antithrombin III fiel in allen Patientengruppen am Operationstag ab, stieg aber im weiteren Verlauf wieder in den Ausgangsbereich an. Dieser Anstieg war bei der LDH- und LDH/DHE-Prophylaxe geringer als unter Acenocoumarol. Zwischen den Gruppen mit positivem und negativem Jod-Fibrinogen-Uptake-Test konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Die übrigen Parameter der Fibrinolyse zeigten im postoperativen Verlauf unter den verwendeten Prophylaxearten einen einheitlichen Verlauf, der mit den Literaturangaben übereinstimmt. Unterschiede zwischen den Patientinnen mit bzw. ohne Thrombosenachweis bestanden nicht.

Es wird darauf hingewiesen, daß die postoperativen Veränderungen der untersuchten Parameter nicht im Einzelfall zur Diagnostik von tiefen Beinvenenthrombosen beitragen können und daß eine unterschiedliche Effektivität zwischen der alleinigen Heparingabe und der Kombination von Heparin und Dihydroergotamin durch die untersuchten Parameter nicht erklärbar ist.

9. Literaturangaben

1.) ÅBERG, M., J.M. NILSSON and U. HEDNER:
Antithrombin III after operation.
Lancet II, 1337 (1973)

2.) ABILDGAARD, U.:
Heparin cofactor and antithrombin.
Thromb. Diath. Haemorrh. 33, 38 - 42 (1975)

3.) AOKI, N., M. MOROI, M. MATSUDA and K. TACHIYA:
The behavior of alpha$_2$-plasmin inhibitor in fibrinolytic states.
J. Clin. Invest. 60, 361 - 369 (1977)

4.) BABIOR, B.M.:
The role of vitamin K in clotting factor synthesis. I. Evidence for the participation of vitamin K in the conversion of a polypeptide precursor to factor VII.
Biochim. Biophys. Acta 123, 606 - 610 (1966)

5.) BAERTSCHI, U., A. SCHAER, P. BADER, L. HUBER und P. MORF:
Thrombeseprophylaxe nach gynäkologischen Operationen: Eine Vergleichsstudie von low-dose-Heparin und oralen Antikoagulantien.
Geburtshilfe Frauenheilkd. 35, 754 - 760 (1975)

6.) BEHRING, E.:
Partigen^R Immundiffusionsplatten
Med. Information und Vertrieb, Bahringwerke AG
Frankfurt-(M), 1974

7.) BONNAMEAUX, H., F. DUCKERT, M. WALTER, Y. BONNAMERAUX:
The Determination of Antithrombin III Comparison of fix Methods Effect of Oral Contraceptive Therapy
Thrombos. Haemostas. Stuttg. 39, 607 - 615 (1978)

8.) BRIEL, R.C., S. KUNZ und E. KIDESS:
Gerinnungsphysiologische Untersuchungen zur Thromboembolieprophylaxe mit Dextran 60.
II. Mitteilung: Veränderungen von Gerinnung und Fibrinolyse.
Infusionsther. klin. Ernaehr. 4, 299 - 303 (1977)

9.) BROWSE, N.L., B.T. JACKSON, M.E. MAYO, D. NEGUS:
The valve of mechanical methods of preventing postoperative calf vein thrombosis.
Br. J. Surg. 61, 219 - 223 (1974)

10.) BUTTERMANN, G.:
Heparin-Dihydergot^{R} - das neue Konzept zur Thromboembolieprophylaxe. In: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe - 6. Rothenburger Gespräch, 20. und 21. Mai 1977.
Hrsg.: PABST, H.W. und G. MAURER.
Stuttgart - New York: Schattauer 75 - 93 (1977)

11.) CONN, J.W., D.R. ROVNER, E.L. COHEN and I.E. ANDERSON Jr.:
Inhibition by heparinoid of aldosterone bisynthese in man.
J. Clin. Endocr. 26, 527 - 532 (1966)

12.) COOK, M.K.:
Heparin-induced decrease in circulating anti-thrombin III.
Lancet I, 208 - 209 (1978)

13.) Council on thrombosis of the American Heart Association
Circulation 55, 423A (1977)

14.) DAVIES, J.A., G.P. MCNICOL:
Blood coagulation in pathological thrombus formation and the detection in blood of a thrombotic tendency.
Br. Med. Bull. 34, 113 - 121 (1978)

15.) DAVIS, L.J.:
Monitoring during low-dose Heparin prophylaxis
N. Engl. J. Med., 776 (1975)

16.) DENSON, K.W.E.:
The ratio of faktor VIII-related-antigen and factor VIII biological activity as an index of hypercoagulability and intravascular clotting.
Thromb. Res. 10, 107 - 119 (1977)

17.) DENSON, K.W.E. and C.W.G. REDMAN:
Heparin-induced decrease in circulating anti-thrombin III.
Lancet II, 1028 - 1029 (1977)

18.) DUCKERT, F.:
Wirkungsmechanismus subcutaner kleiner Heparindosen.
Ther. Umsch. 34, 334 - 337 (1977)

19.) EDITORIAL:
Antithrombin III and Heparin.
Lancet I, 538 - 539 (1978)

20.) FAGERH, M.K. and M. BRAEND:
Serum Prealbumin: Polymorphism in man.
Science 149, 986 - 987 (1965)

21.) FISCHER, M.:
Verhalten menschlicher Plasmininhibitoren bei intravasal erhöhter fibrinolytischer Aktivität.
Thromb. Diath. Haemorrh. 23, 513 - 552 (1970)

22.) FISKEN, R.A., O.H.B. GYDE, M.S. KUNDI and D.E. STABLEFORTH:
Venous thrombosis, heparin-induced antithrombin III deficiency, and factor VIII.
Lancet II, 1231 (1977)

23.) FORTH, W. und W. RUMMEL:
Antikoagulantien und Blutgerinnung - Pharmakotherapeutische Beeinflussung der Blutgerinnung. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toyikologie, 2. Aufl., Hrsg.: FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL, Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographisches Institut, 251 - 261 (1977)

24.) GERENDAS, M.:
Thrombininaktivierung als Enzymprozeß.
Thromb. Diath. Haemorrh. 4, 56 - 70 (1960)

25.) HAMPSON, W.G.J., H.K. LUCAS, F.C. HARRIS, P.H. ROBERTS, I.W. MCCALL, P.C. JACKSON, G.E. STADDEN, N.L. POWELL
Failure of low-dose heparin to prevent deep-vein thrombosis after hip-replacement arthroplasty
Lancet 2, 795 - 797 (1974)

26.) HANSON, J., I.v.FRANCKEN, E. KÅGSTRÖM and E. ZETTERQVIST:
Increase in the activity of coagulation factor VIII in connection with brain surgery.
Acta Chir. Scand. 129, 581 - 585 (1965)

27.) HEDLUND, P.O. and M. BLOMBÄCK:
The effect of prophylaxis with low-dose heparin on blood coagulation parameters. A double blind study in connection with transvesical prostatectomy.
Thromb. Haemost. 41, 337 - 345 (1979)

28.) HEIMBURGER, N.:
Biochemische und gerinnungsphysiologische Gesichtspunkte zur Thrombolyse
Angiolog. Symp., Engelskirchen 1968

29.) HEIMBURGER, N. und H.E. KARGES:
Antithrombin III: Bestimmung im Schnelltest.
Laboratoriumsblätter 28, 65 - 70 (1978)

30.) HEIMBURGER; N. und H. TROBISCH:
Blutgerinnung und Fibrinolyse.
Angew. Chem. 83, 89 - 102 (1971)

31.) HEINKER, H.C., J.J. VELTKAMP, A. HENSEN and E.A. LOELIGER:
Nature of prothrombin biosynthesis: preprothrombin-aemia in vitamin K-deficiency.
Nature 200, 589 - 590 (1963)

32.) HERSCHLEIN, H.-J.:
Die antiproteolytische Therapie generalisierter und lokaler Störungen der Blutgerinnung in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Habilitationsschrift Tübingen 1969

33.) HIEMEYER, V. und M.H. HÖRDER:
Der Stuart-Prower-Faktor. Seine gerinnungsphysiologische und klinische Bedeutung.
Klin. Wschr. 42, 1103 - 1107 (1964)

34.) HIEMEYER, V., H. RASCHE und K. DIEHL:
Hämorrhagische Diathesen, 1. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1972

35.) HOFFBAUER, H.:
Hyperfibrinolytische Krisen bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen.
In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie (2).
Hrsg.: MARX, R., H. IMDAHL und G.L. HABERLAND.
Stuttgart - New York: Schattauer 99 - 141 (1968)

36.) HOHL, M., K.P. LÜSCHER, U.F. GRUBER:
Nebenwirkungen bei perioperativer Thromboembolieprophylaxe.
Der Gynäkologe 11, 45 - 53 (1978)

37.) HRUSHESKY, W.:
Thrombocytopenia induced by low-dose subcutaneous heparin.
Lancet 2, 1286 (1977)

38.) JAENECKE, J.:
Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1976

39.) JEPPSSON, J.O.:
α_1-Antitrypsin: Klinische und chemische Aspekte.
Laboratoriumsblätter 28, 45 - 53 (1978)

40.) KÄSER, O., F.K. BELLER, W. KUHN, H. LUDWIG, W.W. RITTMANN und K. SCHANDER:
Prophylaxe der Thromboembolie und Infektion mit Antikoagulantien in "low dosis".
Arch. Gynaek. 224, 460 - 462 (1977)

41.) KAKKAR, V.V.:
Die Diagnose der tiefen Venenthrombose.
München med. Wschr. 115, 2174 - 2181 (1973)

42.) KAKKAR, V.V., T. CORRIGAN, J. SPINDLER, D.P. FOSSARD, P.T. FLUTE, R.Q. CREUIN:
Efficacy of low doses of Heparin in Prevention of deep-vein Thrombosis after major Surgery.
Lancet 2, 101 - 106 (1972)

43.) KAKKAR, V.V., A.N. NICOLAIDES, J.T.G. RENNEY and J.R. FRIEND:
125-J-labelled fibrinogen test adapted for routine screening for deep-vein thrombosis.
Lancet I, 540 - 542 (1970)

44.) KAKKAR, V.V., S. SAGAR, J.D. STAMATAKIS, A.F. HIGGINS, D. NAIRN, F.H. MAFFEI and D.P. THOMAS:
Efficacy of low-dose-heparin in prevention of extensive deep-vein thrombosis in patients undergoing total-hip replacement
Lancet I, 1151 - 1154 (1976)

45.) KAULLA, K.N.v.:
Beitrag zur Kenntnis des proteolytischen Fermentsystems im menschlichen Spermaplasma, Mucus cervicalis, Tubarschleimhaut und Liquor folliculi.
Klin. Wschr. 32, 468 - 472 (1954)

46.) KNIGHT, M.T.N., R. DAWSON:
Effect of intermittent compression of the arms on deep venous thrombosis in the legs.
Lancet 2, 1265 - 1268 (1976)

47.) KIIL, J., F. AXELSEN, J. KIIL, D. Anderson:
Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep-vein thrombosis by low-dose Heparin
Lancet 1, 1115 - 1116 (1978)

48.) KOPPENHAGEN, K., A. WIECHMANN, E. FREY, H.G. WENIG, H. LATKA, H.-V. ZÜHLKE, E. TANK, J. HARDIECK, H. ERNST und R. HÄRING:
Klinisch-experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihydroergotamin.
Deutsch. Med. Wschr. 102, 1374 - 1378 (1977)

49.) KORVALD, E., U. ABILGAARD and M.K. FAGERHOL:
Major operation, hemostatic parameters and venous thrombosis.
Thromb. Res. 4, 147 - 154 (1974)

50.) KUHN, W. und H. GRAEFF:
Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe
(Hrg.) 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1977

51.) KUNZ, S., R.C. BRIEL, A. DRÄHNE:
Das Thromboserisiko nach abdominaler und vaginaler Hysterektomie - Effektivität und Praktikabilität verschiedener Arten medikamentöser Prophylaxe.
Geburtsh. u. Frauenklinik, 39, 932 - 939 (1979)

52.) MACKIE, M., B. BENNETT, D. OGSTON and A.S. DOUGLAS:
Familial thrombosis: Inherited deficiency of antithrombin III.
Br. Med. J. 21, 136 - 138 (1978)

53.) MARTIUS, F.:
Wirkungsmechanismus der Kumarinantikoagulantien
Ther. Umsch. 34, 329 - 333 (1977)

54.) MARX, R.:
Zur Heparin-Therapie der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombosen.
München med. Wschr. 115, 2195 - 2199 (1973)

55.) MATT, E.M., U.F. GRUBER:
Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplikationen mit subkutan verabreichten kleinen Heparin-Dosen.
Fortschr. Med. 10, 669 - 676 (1977)

56.) MCWILLIAM, R., J.H.C. MCCORMICK, A. AULAQI:
Bleeding and perioperative Heparin.
Lancet 2, 286 (1974)

57.) MEYER-BERTENRATH, J.G.:
Blutgerinnung und Fibrinolyse.
Köln - Lövenich: Deutscher Ärzte-Verlag 1975.

58.) MÜLLER, K.-H.:
Blutgerinnung und ihre Störungen.
In: Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie.
Hrsg.: SCHWAIGER, U., G. RODECK und J. STAIB.
Stuttgart: Thieme 311 - 332 (1969)

59.) NICOLAIDES, A.N., I. GORDEN-SMITH, F. ZUBAIRI, R. BOWERS, R.C.G. RUSSEL:
The effect of subcutaneous heparin and operation on antithrombin III
Brit. J. Surg. 62, 656 (1975)

60.) NILEHN, J.E. and P.O GANROT:
Plasmin, plasmin inhibitors and degradation products of fibrinogen in human serum during and after intravenous infusion of streptokinase.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 20, 113 - 121 (1967)

61.) O'BRIEN, J.R.:
Antithrombin III and heparin clotting times in thrombosis and atherosclerosis.
Thromb. Diath. Haemorrh. 32, 116 - 123 (1974)

62.) O'BRIEN, J.R. and M.D. ETHERINGTON:
Effect of heparin and warfarin on antithrombin III
Lancet II, 1232 (1977)

63.) OZAWA, K. and M.jr. LASKOWSKI:
The reactive site of trypsin inhibitors.
J. Biol. Chem. 241, 3955 - 3961 (1966)

64.) OZOYLU, S., H.S. STRAUSS and L.K. DIAMOND:
Effect of corticosteroids on coagulation of the blood.
Nature 195, 1214 - 1215 (1962)

65.) PACHTER, H.L., T.S. RILES:
Low-dose heparin: Bleeding and wound complications in the surgical patient.
A prospective randomized study.
Arm Surg. 186, 669 - 674 (1977)

66.) POPOV, S., H. EGLI and M. DOHMEN:
Therapie und Prophylaxe der disseminierten intravaskulären Gerinnung.
Med. Welt 45, 2458 - 2471 (1969)

67.) POPOV-CENIC, S.:
Medikamentöse Thromboseprophylaxe.
Med. Klin. 71, 1221 - 1234 (1976)

68.) POWLEY, J.M.:
Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism
Lancet 2, 261 - 262 (1978)

69.) SACHS, L.:
Angewandte Statistik, 4. Aufl.
Berlin - Heidelberg - New York: Springer 1974

70.) SANFORD, N.G. and W. STANFORD:
Plasma antithrombin III: A quantitative assey of biological activity.
Thromb. Res. 7, 5 - 16 (1975)

71.) SCHANDER, K.:
Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung und Fibrinolyse bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen.
Habilitationsschrift Bonn 1972

72.) SCHANDER, K.:
Der heutige Stand der Thromboembolieprophylaxe in der Geburtshilfe und Gynäkologie.
Der Gynäkologe 10, 198 - 210 (1977)

73.) SCHANDER, K. und H. EGLI:
Veränderungen der Blutgerinnung und Fibrinolyse durch die Schwangerschaft.
Gynäkologie 2, 158 - 163 (1970)

74.) SCHANDER; K., F. ETZEL and H. EGLI:
Coagulation, heparin and thromboembolism.
In: Heparin-chemistry and clinical usage.
Ed.: KAKKAR, V.V. and J.P. THOMAS.
London - New York - San Francisco:
Academic Press 283 - 292 (1976)

75.) SCHANDER, K., F. ETZEL und A. REHM:
Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung bei der postoperativen Thromboembolieprophylaxe mit Heparin.
Arch. Gynaek. 219, 543 - 544 (1975)

76.) SCHARRER, I.:
Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien.
Therapiewoche 25, 1609 (1975)

77.) SCHORR, D.M., U.F. GRUBER:
Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen in der operativen Gynäkologie.
Geburtsh. u. Frauenklinik 37, 291 - 296 (1977)

78.) SEEGERS, W.H.:
Blood coagulation: Practical significance of recent advances in knowledge of prothrombin.
Tex. J. Med. 59, 1068 - 1075 (1963)

79.) SEEGERS, W.H. and E. MARCINIAK:
Inhibition of autoprothrombin C activity with plasma.
Nature 193, 1118 - 1119 (1962)

80.) STÜRZEBECHER, J. and F. MARKWARDT:
Role of heparin in the inactivation of thrombin, factor Xa, and plasmin by antithrombin III.
Thromb. Res. 11, 835 - 846 (1977)

81.) THIES, H.:
Vortrag geh. auf der 33. Jahrestagung Dtsch. Gesellschaft für Unfallheilkunde, Nürnberg 1969
Ärztliche Praxis 21, 4621 - 4630 (1969)

82.) THOMAS, D.P.:
Heparin in the Prophylaxis and Treatment of Venous Thromboembolism.
Seminars in Haematology 15, 1 (1978)

83.) VINAZZER, H.:
Die postoperative Thrombosebereitschaft.
Stuttgart - New York: Schattauer 1973

84.) VIRCHOW, R.:
Handbuch der spez. Pathologie und Therapie, Bd. I
Erlangen: Enke 1854

85.) VOLLMER, K.:
The coagulation factors.
Monograph by Dade education 1975

86.) WESSLER, S.:
Heparin as an antithrombotic agent.
JAMA 236, 389 - 391 (1976)

87.) WESTERMANN, K., O. TRENTZ, P. PRETSCHER, J. HELLMANN, TH. REUTER:
Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei Hüftchirurgischen Eingriffen
In: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe
Hrsg.: PABST, H.W. und G. MAURER
Stuttgart - New York: Schattauer 144 - 154 (1977)

88.) WHITE, A.M., S. HEPTINSTALL:
Contribution of platelets to thrombus formation
Br. Med. Bull. 34, 123 - 128 (1978)

89.) WÜLFING, D., H. EGLI und H. KALINKE:
Untersuchungen über Blutgerinnungsstörungen nach Thoraxoperationen. - Ein Beitrag zur Frage der postoperativen Thrombose- und Emboliegefährdung.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 323, 32 - 55 (1968

90.) YGGE, J.:
Changes in blood coagulation and fibrinolysis during the postoperative period.
Am. J. Surg. 119, 225 - 232 (1970)

91.) YIN, E.T., S. WEELER:
Heparin-accelerated inhibition of activated factor X by its natural inhibitor.
Biochem. Biophys. Acta 201, 387 (1970)

92.) YIN, E.T., S. WESSLER and P.J. STOLL:
Identity of plasma activated factor X inhibitor with antithrombin III and heparin cofactor.
J. Biol. Chem. 246, 3712 - 3719 (1971)

L e b e n s l a u f

Am 15.05.1949 wurde ich, Ottmar Herfert, als Sohn des Fotografen Friedrich Herfert und der Schneiderin Anna Herfert in Leonberg geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule und der Handelsschule absolvierte ich eine Lehre als Bankkaufmann. Von 1971 bis 1974 besuchte ich das Kolping-Kolleg in Stuttgart und legte am 24.06.1974 das Reifezeugnis ab.
Im Wintersemester 1974 belegte ich ein Semester Physik an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Im Frühjahr 1975 wechselte ich in das Fach Pharmazie über. Nach zwei Semestern bekam ich einen Studienplatz in Medizin an derselben Universität. Somit begann ich im Sommersemester 1976 mit dem Studium der Humanmedizin. Am 31. August 1977 legte ich die ärztliche Vorprüfung, am 31. August 1978 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und am 22. August 1980 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung habe ich am 21. Oktober 1981 abgelegt.